

ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2016/17

DOCTORANDO: **SAN JOSÉ SANTOS, MARTA**

D.N.I. /PASAPORTE: ****0212Y

PROGRAMA DE DOCTORADO: **D420 CIENCIAS DE LA SALUD**

DEPARTAMENTO DE: **CIRUGÍA, CIENCIAS MÉDICAS Y SOCIALES**

TITULACIÓN DE DOCTOR EN: **DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

En el día de hoy 15/09/ 17, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de MANUEL RUIZ CASTRO // FRANCISCO J. GRANELL VICENT
JOSÉ MARÍA MUGÜERZA HUGUET

Sobre el siguiente tema: *EVALUACIÓN DE LA EFICACIA ANALGÉSICA DE LA ADICIÓN DE CLORURO MÓRFICO A UNA SOLUCIÓN DE ANESTÉSICO LOCAL INTRADURAL A DOSIS BAJAS PARA HEMORROIDECTOMÍA EN COMPARACIÓN CON DOSIS ESTÁNDAR DE ANESTÉSICO LOCAL*

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL⁷ de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): **SOBRESALIENTE**

Alcalá de Henares,15 de Septiembre de 2017

EL PRESIDENTE

Fdo.: 

EL SECRETARIO

Fdo.: 
R. Martín Molinero

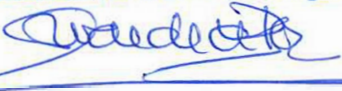
EL VOCAL

Fdo.: 
Nams.


Con fecha 4 de octubre de 2017 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- ☒ Conceder la Mención de "Cum Laude"
☐ No conceder la Mención de "Cum Laude"

La Secretaria de la Comisión Delegada



FIRMA DEL ALUMNO,


Fdo.: Marta San José Santos

⁷ La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:



Universidad
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES
DE POSGRADO Y DOCTORADO

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 4 de octubre, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por SAN JOSÉ SANTOS, MARTA, el día 15 de septiembre de 2017, titulada *EVALUACIÓN DE LA EFICACIA ANALGÉSICA DE LA ADICIÓN DE CLORURO MÓRFICO A UNA SOLUCIÓN DE ANESTÉSICO LOCAL INTRADURAL A DOSIS BAJAS PARA HEMORROIDECTOMÍA EN COMPARACIÓN CON DOSIS ESTÁNDAR DE ANESTÉSICO LOCAL*, para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

MENCIÓN "CUM LAUDE"

Alcalá de Henares, 10 de octubre de 2017
EL PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE ESTUDIOS
OFICIALES DE POSGRADO Y DOCTORADO



Juan Ramón Velasco Pérez

Copia por e-mail a:

Doctorando: SAN JOSÉ SANTOS, MARTA

Secretario del Tribunal: RAMÓN MARTÍN MOLINERO

Directores de Tesis: MANUEL RUIZ CASTRO // FRANCISCO J. GRANELL VICENT//JOSÉ MARÍA MUGÜERZA HUGUET



Universidad
de Alcalá

ESCUELA DE DOCTORADO
Servicio de Estudios Oficiales de
Posgrado

DILIGENCIA DE DEPÓSITO DE TESIS.

Comprobado que el expediente académico de D./D^a _____
reúne los requisitos exigidos para la presentación de la Tesis, de acuerdo a la normativa vigente, y habiendo
presentado la misma en formato: ☐ soporte electrónico ☐ impreso en papel, para el depósito de la
misma, en el Servicio de Estudios Oficiales de Posgrado, con el nº de páginas: _____ se procede, con
fecha de hoy a registrar el depósito de la tesis.

Alcalá de Henares a _____ de _____ de 20____



Fdo. El Funcionario

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

Departamento de CIRUGÍA, CIENCIAS MÉDICAS Y SOCIALES



**“EVALUACIÓN DE LA EFICACIA ANALGÉSICA DE
LA ADICIÓN DE CLORURO MÓRFICO A UNA
SOLUCIÓN DE ANESTÉSICO LOCAL INTRADURAL
A DOSIS BAJAS PARA HEMORROIDECTOMÍA EN
COMPARACIÓN CON DOSIS ESTÁNDAR DE
ANESTÉSICO LOCAL”**

TESIS DOCTORAL presentada por

Marta San José Santos

Directores:

Dr. Manuel Ruiz Castro

Dr. Francisco Javier Granell Vicent

Dr. José María Mugüerza Huguet

ALCALÁ DE HENARES, 2017

D. MANUEL RUIZ CASTRO, Profesor Asociado en Ciencias de la Salud del Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá,

D. JAVIER GRANELL VICENT, Profesor Asociado en Ciencias de la Salud del Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá

Y

D. JOSÉ M^a MUGÜERZA HUGUET, Profesor Asociado en Ciencias de la Salud del Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá,

Como Directores de la presente Tesis Doctoral,

CERTIFICAN

Que el trabajo titulado "EVALUACIÓN DE LA EFICACIA ANALGÉSICA DE LA ADICIÓN DE CLORURO MÓRFICO A UNA SOLUCIÓN DE ANESTÉSICO LOCAL INTRADURAL A DOSIS BAJAS PARA HEMORROIDECTOMÍA EN COMPARACIÓN CON DOSIS ESTÁNDAR DE ANESTÉSICO LOCAL" realizado por **Dña. Marta San José Santos**, reúne los requisitos metodológicos y valor científico adecuados para ser presentado y defendido para optar al grado de Doctor por la Universidad de Alcalá.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares, a veinticuatro de marzo de dos mil diecisiete.



D. FERNANDO NOGUERALES FRAGUAS, Catedrático de Cirugía y Director del Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá

CERTIFICA

Que el trabajo presentado por **Dña. Marta San José Santos** titulado "EVALUACIÓN DE LA EFICACIA ANALGÉSICA DE LA ADICIÓN DE CLORURO MÓRFICO A UNA SOLUCIÓN DE ANESTÉSICO LOCAL INTRADURAL A DOSIS BAJAS PARA HEMORROIDECTOMÍA EN COMPARACIÓN CON DOSIS ESTÁNDAR DE ANESTÉSICO LOCAL" ha sido realizado en el Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales y reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos suficientes para poder ser presentado como tesis doctoral ante el tribunal que corresponda.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares, a veinticuatro de marzo de dos mil diecisiete.



- HOSPITAL UNIVERSITARIO PRÍNCIPE DE ASTURIAS
- HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL HENARES
- FUNDACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO PRÍNCIPE DE ASTURIAS

CÓDIGO DEL PROTOCOLO: HUPA-EC-01-2012.

REGISTROS DEL ESTUDIO:

- EUDRA CT: 2012-000110-11
- Clinicaltrials.gov: NCT02046772

Este trabajo recibió una beca de ayuda a la investigación por parte del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Ayuda para el fomento de la Investigación Clínica Independiente (#EC11-027). Convocatoria Orden SPI/2885/2011, de 20 de Octubre 2011.

A mis padres, Juan Antonio y Teruca

A mi hermano Carlos

AGRADECIMIENTOS

Son varias las personas que han hecho posible la elaboración de esta tesis; por ello es para mí un verdadero placer utilizar este espacio para expresar de manera pública y sincera mis agradecimientos.

A los pacientes que han participado en este estudio y sin cuya colaboración no hubiera podido realizar este trabajo. Espero que el resultado de esta investigación suponga una mejora en su atención.

A mis directores, por ser el sustento de este trabajo y permitir el desarrollo de esta tesis.

Al Dr. Ruiz Castro por su tiempo, ilusión, disposición y sobre todo por la inagotable paciencia que me ha mostrado durante todos estos años. A veces en los proyectos interfieren factores que los dilatan en el tiempo y sin su apoyo incondicional y sus consejos este trabajo no hubiera visto la luz.

Al Dr. Granell Vicent por su interés y motivación para realizar estudios de postgrado, por brindarme la oportunidad de iniciarme en el campo de la investigación y por presentarme a Manuel. Contigo empezó todo.

Al Dr. Mugüerza Huguet, por su colaboración, contribución y apoyo.

Gracias a los tres.

Agradecer a la Fundación para la Investigación Biomédica del HUPA y al Comité Ético de Investigación Clínica por acoger el proyecto de investigación. Mención especial a Francisco J de Abajo Iglesias y a Antonio Rodríguez Miguel, por su ayuda desinteresada tanto en el diseño del estudio como en el tratamiento y análisis de los datos.

A aquellos anestesiólogos, cirujanos y demás personal del Hospital Universitario del Henares y del Hospital Universitario Príncipe de Asturias, por haber participado de forma directa o indirecta en el desarrollo de este estudio.

A mis padres, Juan Antonio y Teruca, y a mi hermano Carlos, por su sacrificio y constante estímulo, porque me han apoyado siempre en todo lo que me he propuesto y han estado presentes en todo momento en el desarrollo de esta tesis. El logro también es de ellos.

A mi padre por ser mi gran apoyo, por guiarme en este viaje, por enseñarme, por estar siempre en los momentos difíciles, por ayudarme a lograr mis objetivos y sueños, por ser mi ejemplo a seguir.

A mi madre, por estar siempre ahí, por su tenacidad, por su paciencia, por su comprensión, por no rendirse nunca, por no dejarme caer, por todo.

A mi hermano por sus aportaciones técnicas, por su punto crítico, por su colaboración, por haberme soportado en momentos de desesperación, por su generosidad y por haberme permitido robarle su tiempo.

Gracias a los tres porque me habéis ayudado a que yo pueda ser doblemente doctora.

A Miriam Aomar, verdadera amiga y compañera de fatigas, por estar ahí, por allanar este duro camino, por cuidarme y por hacerme reír cada día.

A Elena Villadangos por su apoyo incondicional, sus sabias enseñanzas, por mostrarme su aprecio y confiar siempre en mí.

A Noelia Escamilla, amiga y compañera de pupitre desde nuestros inicios en la Medicina, por apoyarme en todo momento y por darme consejos desde el corazón.

A Javier P. Galache por transmitirme nuevos conocimientos cada día; a Susana Prieto por comprender nuestras dificultades del día a día. A otros compañeros del hospital, ellos ya saben quiénes son.

A Agustín Ramos y Trinidad Dorado, por su calidad humana y por ser maestros tanto en lo profesional como en lo personal.

A todas aquellas personas que, aunque no aparezcan aquí con nombres y apellidos, han estado presentes en el desarrollo de este trabajo y han permitido que hoy vea la luz.

A todos mi eterno agradecimiento.

El dolor, cuando no se convierte en verdugo, es un gran maestro

Concepción Arenal

CONTENIDOS

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	XVI
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES	XIX
ÍNDICE DE TABLAS.....	XXI
ÍNDICE DE FIGURAS	XXII
1 INTRODUCCIÓN. FUNDAMENTOS TEÓRICOS.....	23
1.1 HEMORROIDES.....	23
1.1.1 Aspectos históricos de la proctología	23
1.1.2 Hemorroides	31
1.1.2.1 Definición y clasificación	31
1.1.2.2 Prevalencia.....	33
1.1.2.3 Etiología	33
1.1.2.4 Patogénesis.....	34
1.1.2.5 Manifestaciones clínicas.....	34
1.1.2.6 Diagnóstico.....	36
1.1.2.7 Tratamiento	37
1.1.2.7.1 Tratamiento conservador.....	38
1.1.2.7.2 Tratamiento no quirúrgico.....	39
1.1.2.7.3 Tratamiento quirúrgico.....	40
1.1.2.7.3.1 Hemorroidectomía.....	41
1.1.2.7.3.2 Hemorroidopexia	43
1.1.2.7.3.3 Ligadura con Doppler	44
1.1.2.8 Complicaciones de la cirugía de hemorroides	45
1.1.3 Técnicas anestésicas para hemorroidectomía	46
1.1.3.1 Generalidades	46
1.1.3.2 Anestesia INTRADURAL	46

1.1.3.2.1 Consideraciones generales	46
1.1.3.2.2 Consideraciones anatómicas.....	47
1.1.3.2.3 Equipo y material.....	51
1.1.3.2.4 Técnica.....	52
1.1.3.2.4.1 Preparación del paciente	52
1.1.3.2.4.2 Colocación del paciente	53
1.1.3.2.4.3 Técnica de punción	55
1.1.3.2.5 Factores que influyen en la extensión del bloqueo	57
1.1.3.2.5.1 Factores relacionados con el PACIENTE	57
1.1.3.2.5.2 Factores relacionados con la TÉCNICA DE INYECCIÓN.....	58
1.1.3.2.5.3 Factores relacionados con la SOLUCIÓN INYECTADA.	59
1.1.3.2.6 Indicaciones	60
1.1.3.2.7 Contraindicaciones	61
1.1.3.2.8 Complicaciones	62
1.1.3.2.8.1 Complicaciones inmediatas	62
1.1.3.2.8.2 Complicaciones tardías	64
1.2 DOLOR	67
1.2.1 Definición de dolor y dolor postoperatorio	67
1.2.2 Fisiopatología del dolor	68
1.2.2.1 Receptores del dolor y aferentes primarios.....	68
1.2.2.2 Vías ascendentes	74
1.2.2.3 Vías descendentes	77
1.2.3 Dolor postoperatorio	80
1.2.4 Repercusiones del dolor postoperatorio.....	82
1.2.5 Evaluación del dolor.....	84
1.2.5.1 Escalas de autoevaluación	86
1.2.5.1.1 Escalas unidimensionales	86

1.2.5.1.2 Impacto funcional del dolor agudo	89
1.2.5.1.3 Escalas multidimensionales de dolor	90
1.3 FARMACOLOGÍA	90
1.3.1 Opiáceos	90
1.3.1.1 Aspectos básicos.....	90
1.3.1.2 Opiáceos neuroaxiales. Morfina	104
1.3.2 Anestésicos locales	113
1.3.2.1 Reseña histórica.....	113
1.3.2.2 Aspectos básicos.....	116
1.3.2.3 Bupivacaína.....	122
1.3.3 Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).....	122
1.3.3.1 Aspectos básicos.....	122
1.3.3.2 Dexketoprofeno	125
1.3.3.3 Otros analgésicos.....	126
2 HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....	129
2.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO	129
2.2 OBJETIVOS	129
3 MATERIAL Y MÉTODOS	130
3.1 DISEÑO.....	130
3.2 PARTICIPANTES/POBLACIÓN DE ESTUDIO	132
3.2.1 Criterios de selección.....	132
3.2.1.1 Criterios de inclusión	132
3.2.1.2 Criterios de exclusión	132
3.2.1.3 Criterios de retirada	133
3.2.2 Procedencia de los participantes	133
3.3 GRUPOS DE ESTUDIO E INTERVENCIONES.....	133

3.4 ALEATORIZACIÓN. ENMASCARAMIENTO	135
3.5 IMPLEMENTACIÓN	135
3.6 VARIABLES ANALIZADAS	136
3.6.1 Generalidades	136
3.6.2 Detalle de las variables estudiadas (como aparecen en el CRD)	137
3.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	140
3.7.1 Cálculo del tamaño muestral.....	140
3.7.2 Métodos estadísticos	140
3.7.2.1 Análisis descriptivo	140
3.7.2.2 Análisis bivariante.....	141
3.7.2.3 Análisis multivariante	141
4 RESULTADOS	142
4.1 FLUJO DE PARTICIPANTES	142
4.2 RECLUTAMIENTO.....	142
4.3 DATOS BASALES	143
4.4 DATOS PRINCIPALES	144
4.4.1 Datos del INTRAOPERATORIO	144
4.4.2 Datos en REANIMACIÓN Y PRIMERAS 24 HORAS de seguimiento	149
4.4.3 Datos durante HOSPITALIZACIÓN	157
4.4.4 Datos de seguimiento en la SEMANA posterior a la cirugía.....	158
4.4.4.1 Día +1 de seguimiento.....	159
4.4.4.2 Día +2 de seguimiento.....	162
4.4.4.3 Día +3 de seguimiento.....	164
4.4.4.4 Día +4 de seguimiento.....	166
4.4.4.5 Día +5 de seguimiento.....	168
4.4.4.6 Día +6 de seguimiento.....	170
4.4.4.7 Día +7 de seguimiento.....	172

4.5 ACONTECIMIENTOS ADVERSOS	175
5 DISCUSIÓN	180
6 CONCLUSIONES	208
7 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	210
8 ANEXOS.....	224
8.1 ANEXO I. Ficha técnica de fármacos.....	224
8.2 ANEXO II. Cuaderno de recogida de datos	239
8.3 ANEXO III. Hoja de consentimiento informado.....	247
8.4 ANEXO V. Resolución Ministerial Convocatoria Investigación Clínica Independiente	256
8.5 ANEXO VI. Publicaciones.....	259

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Nombre	Descripción
5-HT	5-hidroxitriptamina
a.C.	Antes de Cristo
AA	Ácido Araquidónico
AAS	Ácido Acetilsalicílico
ADH	Hormona Antidiurética
AHRQ*	Agency for Healthcare Research and Quality
AINEs	Antiinflamatorios No Esteroideos
AL	Anestésico Local
AMPc	Adenosín Monofosfato Cíclico
ASA*	American Society of Anesthesiologist
ATP	Adenosín Trifosfato
Ca²⁺	Calcio
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica
cir	Cirugía
CGRP	Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina
CIM	Cloruro Mórfico
CO₂	Dióxido de carbono
COX	Ciclooxigenasa
CPPD	Cefalea Postpunción Dural
d.C.	Después de Cristo
EAF	Escala de Actividad Funcional
EC	Ensayo Clínico
ECG	Electrocardiograma
EEUU	Estados Unidos
EN	Escalas Numéricas
ENE	Escala Numérica Escrita
ENV	Escala Numérica Verbal

etc	etcétera
EudraCT*	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
EVA	Escala Visual Analógica
g	Gramo
GABA	Ácido gamma-aminobutírico
h	Hora
HAL*	Hemorrhoidal Artery Ligation
HTM*	High Threshold Mechanoreceptors
IASP*	International Association for the Study of Pain
IL	Interleucina
IMAO	Inhibidor Monoaminooxidasa
IMC	Índice de Masa Corporal
IOT	Intubación Orotraqueal
iv	Intravenoso
JCAHO*	Joint Commission on Accreditation of Health Care Organizations
K⁺	Potasio
Kg	Kilogramo
LBE	Ligadura con Banda Elástica
LCR	Líquido Cefalorraquídeo
Máx	Máximo
Me	Mediana
mg	Miligramo
min	Minuto
Min	Mínimo
ml	Mililitro
mm Hg	Milímetros de Mercurio
Na⁺	Sodio
NGF	Factor de Crecimiento Nervioso
NMDA	N-metil-D-aspartato
NRM	Núcleos del Rafe de la Médula

NVPO	Náuseas y Vómitos Postoperatorios
O₂	Oxígeno
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAG	Materia Gris Periacueductal
pCO₂	Presión Parcial de Dióxido de Carbono
PG	Prostaglandina
PIC	Presión Intracraneal
PMN*	Polymodal Nociceptors
pO₂	Presión Parcial de Oxígeno
RAE	Real Academia Española
RAR*	Recto Anal Repair
RCP	Reanimación Cardiopulmonar
REM*	Rapid Eyes Movements
RL	Ringer Lactato
SGPA	Sustancia Gris Periacueductal
SIRT	Síndrome Irritación Radicular Transitorio
SNC	Sistema Nervioso Central
TENS*	Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation
THD*	Transanal Hemorrhoidal Dearterialization
VHA*	Veterans Hospital Administration
μg	Microgramo
\bar{x}	Media aritmética
σ	Desviación estándar

* En algunas abreviaturas hemos mantenido las siglas inglesas al uso en la literatura médica.

Índice de Ilustraciones

<i>Ilustración 1. Cirugía hemorroidal en siglo XII.....</i>	<i>28</i>
<i>Ilustración 2. Anatomía canal anal</i>	<i>33</i>
<i>Ilustración 3. "Triángulo de exposición" y final de intervención</i>	<i>42</i>
<i>Ilustración 4. Detalle anestesia intradural</i>	<i>47</i>
<i>Ilustración 5. Anatomía vértebras.....</i>	<i>48</i>
<i>Ilustración 6. Aguja espinal</i>	<i>52</i>
<i>Ilustración 7. Localización del espacio para realizar la punción intradural</i>	<i>55</i>
<i>Ilustración 8. Abordaje medial y paramedial</i>	<i>57</i>
<i>Ilustración 9. Mediadores periféricos de la inflamación</i>	<i>69</i>
<i>Ilustración 10. Características fibras aferentes primarias.....</i>	<i>70</i>
<i>Ilustración 11. Láminas de Rexed.....</i>	<i>71</i>
<i>Ilustración 12. Vías nerviosas</i>	<i>72</i>
<i>Ilustración 13. Sustancias implicadas en transmisión del dolor.....</i>	<i>73</i>
<i>Ilustración 14. Teoría de la puerta de entrada.....</i>	<i>74</i>
<i>Ilustración 15. Vías sensitivas aferentes</i>	<i>75</i>
<i>Ilustración 16. Propiedades tractos espinotalámico y espinorreticular</i>	<i>76</i>
<i>Ilustración 17. Vías sensitivas eferentes.....</i>	<i>78</i>
<i>Ilustración 18. Complicaciones del tratamiento subóptimo del dolor.....</i>	<i>83</i>
<i>Ilustración 19. Escala numérica escrita (ENE)</i>	<i>87</i>
<i>Ilustración 20. Escala visual analógica (EVA)</i>	<i>88</i>
<i>Ilustración 21. Escala de dolor de expresión facial.....</i>	<i>89</i>
<i>Ilustración 22. Molécula de morfina</i>	<i>91</i>
<i>Ilustración 23. Representación de la primera anestesia general</i>	<i>114</i>
<i>Ilustración 24. August Bier</i>	<i>114</i>

<i>Ilustración 25. Estructura de los anestésicos locales.....</i>	<i>116</i>
<i>Ilustración 26. Mecanismo de acción de los anestésicos locales</i>	<i>118</i>
<i>Ilustración 27. Características farmacológicas de los principales anestésicos locales.....</i>	<i>119</i>
<i>Ilustración 28. Molécula de bupivacaína.....</i>	<i>122</i>
<i>Ilustración 29. Molécula de dexketoprofeno.....</i>	<i>125</i>

Índice de Tablas

<i>Tabla 1. Características basales</i>	<i>143</i>
<i>Tabla 2. Datos del intraoperatorio.....</i>	<i>145</i>
<i>Tabla 3. Bloqueo motor antes de la cirugía</i>	<i>149</i>
<i>Tabla 4. Datos en Reanimación.....</i>	<i>151</i>
<i>Tabla 5. Datos de hospitalización.....</i>	<i>157</i>
<i>Tabla 6. Día + 1 de seguimiento</i>	<i>159</i>
<i>Tabla 7. Rescate día +1</i>	<i>160</i>
<i>Tabla 8. Día +2 de seguimiento</i>	<i>162</i>
<i>Tabla 9. Rescate día +2</i>	<i>163</i>
<i>Tabla 10. Día +3 de seguimiento.....</i>	<i>164</i>
<i>Tabla 11. Rescate día +3</i>	<i>165</i>
<i>Tabla 12. Día +4 de seguimiento.....</i>	<i>166</i>
<i>Tabla 13. Rescate día +4</i>	<i>167</i>
<i>Tabla 14. Día +5 de seguimiento.....</i>	<i>168</i>
<i>Tabla 15. Rescate día +5</i>	<i>169</i>
<i>Tabla 16. Día +6 de seguimiento.....</i>	<i>170</i>
<i>Tabla 17. Rescate día +6</i>	<i>171</i>
<i>Tabla 18. Día +7 de seguimiento.....</i>	<i>172</i>
<i>Tabla 19. Rescate día +7</i>	<i>173</i>
<i>Tabla 20. Acontecimientos adversos.....</i>	<i>175</i>
<i>Tabla 21. Análisis estratificado por sexo.....</i>	<i>177</i>
<i>Tabla 22. Análisis estratificado por edad</i>	<i>178</i>

Índice de Figuras

<i>Figura 1. Pacientes sin bloqueo.....</i>	<i>153</i>
<i>Figura 2. Pacientes sin dolor (EVA=0).....</i>	<i>154</i>
<i>Figura 3. EVA de seguimiento 7 días tras cirugía (media).....</i>	<i>155</i>
<i>Figura 4. EVA de seguimiento 7 días tras cirugía (mediana).....</i>	<i>155</i>
<i>Figura 5. Necesidad de rescate durante el seguimiento</i>	<i>161</i>

1 INTRODUCCIÓN. FUNDAMENTOS TEÓRICOS

1.1 HEMORROIDES

1.1.1 Aspectos históricos de la proctología

Según la Real Academia Española (RAE) la palabra Proctología se define como: “Conjunto de conocimientos y prácticas relativos al recto y a sus enfermedades”.

Etimológicamente la palabra Proctología procede del griego πρόκτος, proktos, ano, y λογία, logía, conocimiento ⁽¹⁾.

Según la Real Academia Española (RAE) la palabra Hemorroides se define como: “Tumoración en los márgenes del ano o en el tracto rectal, debida a varices de su correspondiente plexo venoso.” Etimológicamente la palabra Hemorroides procede del griego αἱμορροΐς, haimorroís haema (sangre) y rhoos (flujo). Su historia data desde tiempos muy remotos, prácticamente con la aparición del hombre sobre la faz de la tierra ⁽¹⁾.

Dentro de todos los males que puede sufrir el hombre, la enfermedad hemorroidal desempeña un papel importante en la vida humana tanto por los síntomas tan molestos que provoca, lo cual limita el desempeño social y cultural del hombre en la sociedad, como por la decisiva influencia que esta enfermedad ha ejercido en la historia de la humanidad ya que las hemorroides han afectado en diferentes épocas a reyes, gobernantes, líderes y pensadores de potencias mundiales que debido a sus dolorosos síntomas o complicaciones de una manera u otra manera han decidido el futuro de sus naciones y del mundo entero ⁽²⁾.

Antigüedad

Las primeras referencias que tenemos de enfermedad hemorroidal se remontan hacia el año 2200 a.C. y proceden del Código de Hammurabi (Rey de Babilonia), donde se

fijaron los honorarios de los proctólogos, lo que hace suponer su gran importancia para la época ⁽³⁾.

También pueden encontrarse muchas recetas para enfermedades del recto en el papiro de Tebas, estudiado por Ebers (1500 a.C.), que representa una especie de farmacología de la época.

Hay múltiples referencias a la enfermedad hemorroidal en los Evangelios, en los libros de los profetas, en el Deuteronomio. Los médicos asiriobabilónicos (siglo XII a.C.) mencionan repetidamente esta enfermedad, atribuyéndola a obra de magia, de dioses o de demonios, sin que dejen por ello de esforzarse en encontrarle un tratamiento local. En las tablillas de escritura cuneiforme de la biblioteca de Asurbanipal se hallan datos curiosos acerca de este padecimiento.

En papiros de Egipto de 1500 años a.C. a las hemorroides se las identifican como una protrusión rectal. Según Heródoto en esta cultura la medicina estaba muy adelantada hasta tal punto que cada médico estaba especializado en tratar una sola enfermedad, por lo cual existían médicos que trataban solo hemorroides algunos de los cuales usaban el pomposo título de “Oculista y guardián del ano del faraón” (inscripción que figura en la columna de Isis, Egipto. Imperio Antiguo, 3200-2750 a.C.) ⁽²⁾. En las tablillas Akádikas (700-1000 años a.C.) se mencionan asimismo las hemorroides y las fístulas.

Período grecorromano

En Grecia las hemorroides eran consideradas un castigo de los dioses ⁽⁴⁾.

En el período hipocrático (450-365 a.C.) la proctología tenía mucha importancia y sus estudios estaban muy avanzados. De la fístula del ano se trata en los escritos que integran el Corpus Hipocraticum Peri Syrfggon, atribuido a Hipócrates según unos, y según otros a su hijo o a algún discípulo de aquél.

Hipócrates las consideraba una afección benigna y les atribuía el papel de "emuntorio de la bilis negra". Con respecto a las hemorroides: " la enfermedad surge cuando la bilis y la flema alcanzan las venas del recto, afectando a la sangre de las mismas; las venas se tornan calientes, atraen la sangre de sus vecinas y se ingurgitan de adentro a fuera, haciéndose así salientes. Las hemorroides sangran cuando se irritan por la heces al pasar".

Hipócrates fue el primero en liberar a la medicina de la superstición del oráculo de Delfos con sus explicaciones místicas. Sugirió los baños calientes y el cauterio para el tratamiento de las hemorroides. Aplicó enemas de agua y aire para el tratamiento del "íleo" (posible intususcepción).

El panorama médico de la época lo dominaba Galeno (131 a.C.). En su libro de Las Epidemias nos dice que «las hemorroides, lo mismo que las varices, disipan los sufrimientos de la gota y los dolores de las articulaciones». En este concepto se descubre la influencia de la escuela hipocrática, lo cual no es extraño, pues el pensamiento humano pasó de Grecia a Roma. Galeno describió asimismo el «siringótomo», bisturí curvo con la extremidad abotonada y la concavidad cortante, que más tarde fue llamado «bisturí real» (con ocasión de la operación de fístula de Luis XIV). Galeno fue también el primer autor que describió los músculos del ano. Leónidas (Siglo I) demuestra que conoce las maniobras digitales e instrumentales del examen proctológico cuando dice: «en lo que respecta a las fístulas ciegas, dilatamos el ano como dilatamos la vagina de las mujeres, empleando el espéculo anal». Y en las ruinas de Pompeya, en la casa llamada «de los cirujanos», aparecieron muchos instrumentos proctológicos y dos tipos de espéculos, uno pequeño, o catoptro, para el recto y otro grande, o dioptro, para la vagina. Celso escribió sobre las fístulas de ano y su tratamiento por los métodos de ligadura, incisión y escisión de los tejidos enfermos.

India

Sushruta, médico y cirujano indio, 600-1000 a.C., en el " Samhita", texto de medicina y cirugía escrito en sánscrito, describe y norma el tratamiento de las hemorroides, fístulas, prolapso del recto y perforaciones intestinales por heridas de abdomen. Las hemorroides fueron tratadas con cáusticos y cuando no recomendada la ligadura con pelos de caballo.

Edad Media

Paulus de Aegina (625- 690 d.C.), "padre de la medicina islámica" en sus "Siete libros de medicina", perfeccionó las ideas y técnicas de Galeno e incorporó otras griegas, sirias y árabes para el tratamiento de las hemorroides ⁽⁴⁾.

Avicena, 980-1037 d.C., hacía las ligaduras con crines torcidas o pelos de cerdo que no podían entrar en putrefacción.

Abul-Kasim las cauterizaba con hierro al rojo vivo sobre sonda acanalada.

A principios del año 1000 las operaciones para hemorroides fueron difundidas en Salerno por el monje Constantine Africanus (1020-1087), dando inicio así a la creación de las primeras escuelas de la medicina moderna ⁽⁵⁾.

En el período medieval la cirugía adquiere gran desarrollo y el cristianismo inicia su obra de solidaridad humana propiciando la organización de hospitales y asilos para enfermos. Los conocimientos sobre las hemorroides se hacen más vagos, se pierde el término hemorroides, siendo reemplazado por el de «emorides», «amouranes», «amourrances», «amereaudes», etc., y además estos términos parece que se refieren más al conjunto de afecciones anales que al propio proceso hemorroidal en sí. En esta misma época San Fiacro, patrón de los jardineros, se convierte en el patrón de los enfermos de hemorroides, y esta enfermedad en el llamado «mal de San Fiacro». En

su capilla en Breuil, Brie, Francia, existe una piedra donde sentándose en ella “se pueden curar las afecciones anales”.

También se dice que Enrique V de Inglaterra (1413 - 1422) murió en Vincennes de la enfermedad de San Fiacro, ya que no quería operarse. En aquel entonces los métodos operatorios se basaban en la técnica de Aecio de Constantinopla («exteriorización de las hemorroides con un gancho y sección de las mismas con un cuchillo de ancha lámina»), y en la técnica de aplastarlas y cauterizarlas con unas pinzas de hierro al rojo vivo ⁽²⁾. No es de extrañar, pues, que los enfermos prefiriesen hacer una visita al Santo antes de someterse a la operación. Hoy ha disminuido el culto a San Fiacro, quizá porque las hemorroides se operan mejor.

Cirujanos y barberos

En Europa la cirugía, a pesar de todo, va adquiriendo un gran prestigio, lo cual hace que los clínicos envidien la amenazante hegemonía de los cirujanos y éstos a su vez desdeñen a sus rivales los barberos. La Escuela Médica de Salerno fue la primera que adquirió gran prestigio en el mundo medieval (*Ilustración 1*). Roger de Palermo, uno de sus hombres más selectos, empleaba para la curación de las fístulas anales el método alejandrino de la «apolinosis». G. Saliceto (1245) parece que no conocía la técnica propuesta por Hughes de Lucques, el gran maestro del siglo XIII, «la apolinosis más la incisión», sino que utilizaba sólo la «apolinosis», pero el hilo que empleaba estaba lleno de nudos para que irritase más y cortase mejor.



Operación de hemorroides. Escuela de Salerno. S. XII

Ilustración 1. Cirugía hemorroidal en siglo XII

Tomada de Ruggero Frugardi: Practica Chirurgiae y British Library.

La historia de la proctología encuentra en el medioevo a uno de sus representantes más ilustres, el gran cirujano inglés John Árdeme, a quien se puede calificar como un magnífico especialista por sus conocimientos anatómicos de la región y por su dedicación a la materia. Escribió en 1349 un ensayo sobre los enemas e inventó instrumentos quirúrgicos. Su obra maestra fue *Practica Magistri Johannis de Árdeme*, en la cual condensó toda su experiencia y conocimientos de la cirugía anorrectal. El manuscrito de Árdeme contiene las ilustraciones del instrumental que el autor empleaba en el tratamiento de las fístulas de ano y formula los principios básicos que él utilizaba en su tratamiento quirúrgico, obteniendo al parecer muy buenos resultados, aunque la modestia natural de este hombre le obligaba a decir: «Los antiguos han confesado no haber encontrado medio alguno de curación de la fístula... porque Dios el distribuidor de la ciencia, oculta a los prudentes y sabios muchas cosas que se digna revelar a los sencillos.»

Renacimiento

En el Renacimiento la cultura médica no podía estacionarse frente al movimiento científico que caracterizó dicha época. Los médicos Ambrosio Paré y Vesalio fueron quienes nos dejaron más documentos de sus conocimientos proctológicos. Paré desterró el aforismo hipocrático de que «las enfermedades no curables por el hierro se

curan por el fuego». Empleaba para el tratamiento de las fístulas el método de la apolinosis o bien las incidía con el siringótomo. Vesalio nos legó una magnífica información de la anatomía del recto y del colon, con unos grabados en madera que aún tienen importancia en la actualidad.

Otros médicos en la historia proctológica de esta época fueron Leonardo da Vinci y sobre todo Jerome Fabrice D'Acquapendente (1537 - 1619) considerado por algunos autores el más grande proctólogo del Renacimiento, escribió "Opera Chirurgica", en donde informa de nuevos métodos para el tratamiento de las hemorroides con instrumentos quirúrgicos modificados por él mismo ⁽⁶⁾.

En este período destacó la operación de Luis XIV de Francia, el Rey Sol, quien presentaba una fístula anal de años de evolución. Al no haber sido curado por ninguno de los métodos conocidos hasta la época se autorizó a los cirujanos Félix de Tassy (primer cirujano real) y Bessiéres a intervenir a su Majestad. Se dice que Bessiéres era un excelente cirujano especializado en fístulas y probablemente, aunque no se hable de él en algunos tratados, el hombre resolutivo y eficaz en la curación de Luis XIV.

En este período también es interesante mencionar la importancia histórica de la enfermedad hemorroidal de Napoleón Bonaparte (1769 - 1821). Se dice que el Emperador, en la mañana de la batalla de Waterloo, tenía un intenso dolor anal razón por la cual no pudo montar a caballo hasta después de las 10, demasiado tarde para dirigir personalmente y enderezar el curso de la batalla que ya estaba perdiendo ^(2,4).

Famosos enfermos de la época fueron Martín Lutero, el cardenal Richelieu, Enrique VIII de Inglaterra, Tiberio, Luis XI, Montaigne, Don Juan de Austria, el zar de Rusia Pedro III, etc.

No fue hasta el **Siglo XIX** donde se empieza a tener conocimientos más profundos de la patología hemorroidal así como de nuevas técnicas quirúrgicas y esclerosantes impuestas principalmente por Frederick Salmon (1796 - 1898) pionero de la cirugía

anorrectal de ese siglo, que fundó el “St. Mark’s Hospital for Fístula and other Diseases of the Rectum» en Londres en el año 1835 para «los pobres que sufrían hemorroides, fístulas y otras enfermedades del recto» ⁽⁷⁾.

Dos años antes de retirarse Salmon, entraron en el Hospital James Robert Lañe y Peter Yeames Gowlland. Posteriormente formaron parte de la plantilla William Allingham, Sir Alfred Cooper, David H. Goodsall, Swinford Edwards, Charles Wallis, Percy Furnivall y, ya en este siglo, Percy Lockhart-Mummery, Aslett Baldwin, Gordon-Watson, Graeme Anderson y Lionel C. Norbury. En 1920 entra W.B. Gabriel, y luego Milligan, Sir Clifford Naumton Morgan, Lloyd-Davies, Thompson, Goligher, Lockhart-Mummery (Jr.), Parks, Toddt y recientemente Mann y Fowley. Es decir, la herencia de Salmon fue fructífera para «los pobres que padecen del recto». Debemos añadir a estos nombres otros médicos, radiólogos, anestelistas, patólogos (como Dukes y Morson), y se comprenderá que el Hospital St Mark's es una institución ejemplar en la historia de la proctología.

En 1912 se fundó la “British Proctological Society”.

En 1853 el francés Desormaux utiliza por primera vez un tubo metálico con iluminación para examinar el recto (primer rectosigmoidoscopio), mejorado posteriormente por Kelly en 1895.

El guante y el dedil de goma se empezaron a usar desde 1896 cuando los médicos se convencieron que su uso no disminuía la sensibilidad del dedo.

El **siglo XX** evidencia grandes progresos, destacándose entre ellos, la técnica de Milligan y Morgan en 1935, llamada “Hemorroidectomía abierta”, consistente en el corte de piel perianal, disección del plexo hemorroidal, de los músculos anales y ligadura de las hemorroides. En 1959 D. Ferguson y J. Heaton, en Estados Unidos, aportaron una modificación a la técnica de Milligan-Morgan en la que las incisiones son cerradas parcial o totalmente. Se denominó “Hemorroidectomía cerrada”. En 1998

Longo describió la “Hemorroidectomía con grapas”, a través de un instrumento que lleva su nombre que consiste básicamente en corte y “grapado” circular transanal de la mucosa anorrectal sobrante.

Hoy en día las alternativas médicas no quirúrgicas son las que cuentan mayor popularidad, tanto por su altísima efectividad, menores efectos adversos como el dolor, y menor costo. Entre ellas tenemos la “Ligadura con bandas elásticas” de Barron (1963), la “Fotocoagulación infrarroja”, de Leicester RJ, Nicholls RJ (1981), y la “Escleroterapia y coagulación bicap” de Barwell J, Watkins RM (1999).

En la actualidad han ido surgiendo nuevas técnicas como la “desarterialización hemorroidal transanal (THD: Transanal Hemorrhoidal Dearterialization)”, que busca la sutura de la arteria hemorroidal mediante guía Doppler así como su variante HAL/RAR (Hemorrhoidal Artery Ligation /Recto Anal Repair System), que evita el prolapso hemorroidal.

1.1.2 Hemorroides

1.1.2.1 Definición y clasificación

Las hemorroides son consideradas la patología proctológica más frecuente y es uno de los trastornos más prevalentes de la población en general ⁽⁸⁾.

La palabra hemorroide viene del griego αιμορροΐς (hemorrois). Está compuesto de αἷμα (héma = sangre) y ροΐς (rus = flujo) y significa flujo de sangre ⁽⁹⁾.

Tradicionalmente se han considerado como dilataciones venosas que se ubicaban en el canal anal ⁽¹⁰⁾.

Sin embargo ese concepto va cambiando a lo largo de los años considerándose actualmente como estructuras vasculares normales presentes desde las etapas embrionarias del desarrollo, constituidas por arteriolas y venas con comunicaciones arteriovenosas, tejido conectivo y músculo liso. El plexo hemorroidal se sitúa a nivel

del canal anal y su función no está claramente definida, pero parece estar en relación con el sellado del canal anal para mantener la continencia durante los períodos no defecatorios.

El 40% de la población con hemorroides permanece asintomática ⁽¹¹⁾.

Los síntomas más frecuentes son la rectorragia, el dolor y el prurito.

Clasificación:

Las hemorroides externas se localizan distales a la línea dentada del canal anal.

Las hemorroides internas se localizan proximalmente a la línea dentada del canal anal.

Las hemorroides mixtas se localizan tanto proximal como distalmente a la línea dentada del canal anal.

Las hemorroides internas también se pueden clasificar en función del grado de prolapso desde el canal anal:

- Grado I: no prolapsan.
- Grado II: prolapsan con el esfuerzo; se reducen espontáneamente.
- Grado III: prolapsan con la defecación o con el esfuerzo, y requieren reducción manual.
- Grado IV: prolapso persistente, irreductibles. Pueden encarcerarse.

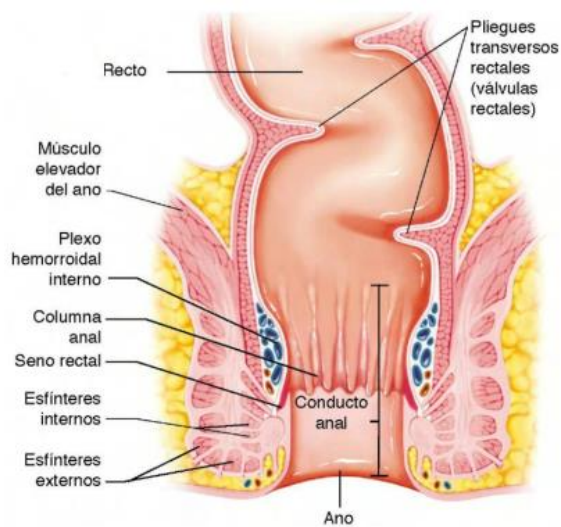


Ilustración 2. Anatomía canal anal

Extraído del libro "Anatomía y Fisiología", de Patton y Thibodeau, 8ª Edic. 2013.

1.1.2.2 Prevalencia

La prevalencia de esta enfermedad es difícil de precisar ya que existen pacientes que por padecer síntomas leves o bien por pudor no consultan esta patología. Recientes estudios sugieren un aumento en los últimos años y la prevalencia podría oscilar entre el 4% y el 86% ^(12,13).

1.1.2.3 Etiología

La causa puede ser diferente en cada paciente y pueden coexistir múltiples factores:

- Sin obstrucción orgánica del retorno venoso:
 - Dieta (menos fibra).
 - Herencia.
 - Estreñimiento, esfuerzos al defecar.
 - Diarrea.
 - Factores anatómico-fisiológicos (mecánica postural).
 - Alteraciones del tono esfinteriano.

- Con obstrucción orgánica del retorno venoso:
 - o Embarazo.
 - o Cirrosis hepática.
 - o Trombosis de la vena porta.

Las ocupaciones sedentarias, los esfuerzos durante el trabajo o el deporte, el mantenerse de pie por tiempo prolongado, y ciertos hábitos alimentarios (la mayor parte de los casos de estreñimiento son debidos a dieta pobre en fibra), son causas implicadas en la formación de hemorroides. Con frecuencia también existen antecedentes familiares que sugieren una predisposición hereditaria. La trombosis de la vena porta y la cirrosis hepática, por su efecto de resistencia al retorno venoso, también favorecen la aparición de las hemorroides.

Existen estudios sugiriendo que además existen factores de riesgo que predisponen a desarrollar hemorroides, como serían la edad, la obesidad, la obesidad abdominal, la depresión y el embarazo, siendo esta última la causa más frecuente en mujeres jóvenes ⁽¹⁴⁾.

1.1.2.4 Patogénesis

La patogénesis de las hemorroides internas sintomáticas no se conoce bien, pero puede deberse a los siguientes factores:

- Deterioro del tejido conectivo circundante.
- Hipertrofia o aumento del tono del esfínter anal interno.
- Distensión anormal de las anastomosis arteriovenosas dentro de los cojinetes hemorroidales.
- Dilatación anormal de las venas del plexo venoso interno hemorroidal.

1.1.2.5 Manifestaciones clínicas

Aproximadamente un 40% de la población con hemorroides permanece asintomática ⁽¹¹⁾.

Hemorroides internas: son indoloras y los síntomas principales son rectorragia y prolapso. Ocasionalmente, debido a la irritación de la mucosa prolapsada, se produce prurito, mucosidad y en ocasiones sangrado espontáneo sin relación con la defecación.

El sangrado suele ser indoloro, tipo goteo, presentarse como una estría sanguinolenta en las heces tras la defecación o bien sangre mezclada con las heces (hematoquecia). En ocasiones aparece tras el roce con el papel higiénico. Raramente se presentan en forma de trombosis. Si el sangrado es lo suficientemente prolongado puede producir anemia crónica y su sintomatología acompañante (palidez, mareo, etc.).

Hemorroides externas: pueden ser asintomáticas, provocar discomfort o incluso manifestarse con un dolor agudo intenso en el caso de que se trombosan. Generalmente no sangran, salvo en el caso de que el coágulo se elimine de forma espontánea y se resuelva la trombosis.

La trombosis es una complicación de las hemorroides grado II-IV. Se origina al ser estranguladas por los músculos esfinterianos cuando están prolapsadas, produciéndose congestión sanguínea y secundariamente la trombosis. La hemorroide se vuelve dura, de color oscuro (negro) y no se puede reducir, formándose un edema en todo el territorio perianal, lo que produce dolor.

Ocasionalmente, en hemorroides grado IV, aparece dolor anal sin trombosis. El dolor suele ser continuo y habitualmente no aumenta después de la defecación. Por el contrario, en el caso de las fisuras anales, el dolor se presenta típicamente con la defecación y suele mantenerse posteriormente entre minutos y hasta horas, lo que obliga a realizar un buen diagnóstico diferencial porque el tratamiento es diferente. También en estos casos de hemorroides evolucionadas, podría aparecer incontinencia fecal.

Las causas más frecuentes de rectorragia son: hemorroides, fisura anal, diverticulosis, pólipos, cáncer colorrectal, enfermedad inflamatoria intestinal, proctitis.

1.1.2.6 Diagnóstico

El diagnóstico de enfermedad hemorroidal debe estar basado en una buena historia clínica. El sangrado hemorroidal se caracteriza por ser de sangre roja brillante asociado en la mayor parte de las ocasiones a la defecación. La defecación dolorosa no está asociada con las hemorroides, a menos que esté trombosada y es sugestiva de una fisura anorrectal, proctitis, fístula perirrectal, absceso, úlcera rectal solitaria, carcinoma colorrectal, etc. Un inicio agudo del dolor con hinchazón perianal sugiere la presencia de hemorroides trombosadas ^(12,15).

La exploración física es de suma importancia a la hora de hacer un diagnóstico de hemorroides puesto que existen otro tipo de patologías con clínica similar pero tratamientos muy distintos. Es de especial interés, en casos de rectorragia, descartar la presencia de un cáncer colorrectal. Por todo ello, se insiste mucho en que ante una sospecha de enfermedad hemorroidal, por muy clara que sea la clínica, es muy importante la exploración física del paciente ^(16,17).

Síntomas sistémicos como sudoración, fiebre, pérdida de peso, dolor abdominal no están asociados en principio con una enfermedad hemorroidal y son sugestivos de patología maligna subyacente, infección crónica o enfermedad inflamatoria intestinal. La presencia de diarrea crónica con hematoquecia y tenesmo es sugestiva de colitis. Un cambio en la frecuencia, calibre o consistencia de las heces sugiere una neoplasia colorrectal.

Inspección. Se coloca al enfermo en decúbito lateral izquierdo (posición de Sims), o bien de rodillas en posición genupectoral. Se valorará la presencia de hemorroides trombosadas (saco hemorroidal en tensión, de color violáceo o ennegrecido), o

prolapsadas (saco hemorroidal edematizado pero con color normal).

Tacto rectal. No sirve para diagnosticar hemorroides, sobre todo las de grado I, ya que son dilataciones arteriovenosas que se colapsan fácilmente con la presión. Nos puede servir para realizar diagnóstico diferencial con otras causas de rectorragia (tumores) y comprobar el tono del esfínter anal (no se recomienda hacer tacto rectal en fisura dolorosa con contractura esfinteriana).

Anuscopia y rectosigmoidoscopia. Son esenciales para diagnosticar la existencia de hemorroides y descartar la presencia de otras patologías potencialmente más graves (enfermedades inflamatorias intestinales, tumores, etc.). Esta técnica tiene la ventaja de ser un procedimiento rápido, relativamente indoloro, barato y que puede ser realizado en un paciente no preparado para diagnosticar hemorroides y excluir trastornos anorrectales.

Colonoscopia. Estaría indicada en algunos casos de enfermedad hemorroidal asociada a rectorragia puesto que existen otras patologías que también debutan con sangrado, como el carcinoma colorrectal, diverticulosis, angiodisplasias y las enfermedades inflamatorias intestinales. Así, es de especial importancia la realización de una buena historia clínica tanto personal como familiar para detectar posibles casos candidatos a pruebas complementarias.

1.1.2.7 Tratamiento

El tratamiento inicial de la mayoría de los pacientes con hemorroides es un tratamiento conservador. Las medidas conservadoras iniciales deben ser probadas antes de considerar medidas más agresivas e inicialmente suelen ser exitosas, pero los tratamientos deben individualizarse basándonos en el tipo y severidad de las hemorroides y también en las preferencias del paciente.

1.1.2.7.1 Tratamiento conservador

Medidas higiénico-dietéticas

- Fibra: la dieta rica en fibra reduce la aparición y las recurrencias de la clínica hemorroidal. Además, ha demostrado mejorar los síntomas y el sangrado de hemorroides prolapsadas. Así, el aumento de la ingesta de fibra y la adecuada ingesta de líquidos en monoterapia y también asociada a otros tratamientos, ayuda a disminuir el dolor, el prolapso y el sangrado ^(18,19).

Existen varios preparados comerciales con resultados positivos en distintos estudios (plantago ovata, psyllium) ⁽²⁰⁾.

- Aumento del ejercicio, pérdida de peso, conseguir un hábito intestinal adecuado, evitar el esfuerzo defecatorio excesivo y el tiempo defecatorio ⁽²¹⁾.
- Baños de asiento: se recomiendan de 2-3 veces al día. En cuanto a la temperatura del agua, actualmente existe escasa evidencia acerca de la más apropiada. Algunos estudios han observado que el agua templada o caliente mejoran el dolor por el efecto de relajación del esfínter interno ⁽²²⁾.
- No está claro si las comidas picantes empeoran los síntomas de irritación y el prurito hemorroidal ⁽²³⁾.

Tratamiento sintomático tópico

Existen múltiples preparados tópicos comercializados a base de anestésicos y corticoides aislados o combinados. Sin embargo, pocos se han evaluado en estudios de calidad y solamente consiguen el alivio sintomático de las hemorroides en algunos pacientes ⁽¹⁸⁾.

- Corticoides: preferible solos frente a los combinados. Se deben de usar por períodos menores a una semana para evitar la atrofia de la piel y hay que evitarlos en caso de infección local.

- Cremas con nitroglicerina: a pesar de que no existe mucha evidencia científica al respecto, puede inducir analgesia temporal y disminuir la contracción del esfínter anal interno.
- Nifedipino tópico, se ha visto en un estudio que puede ser una alternativa para aliviar el dolor en las trombosis hemorroidales y también tras intervención quirúrgica ^(24,25).
- Una sola inyección intraesfinteriana de toxina botulínica puede reducir significativamente el dolor intenso de hemorroides trombosadas ⁽²⁶⁾.

Tratamiento con fármacos venotónicos

Actualmente existe cierta evidencia científica en cuanto al uso de flavonoides, principalmente la diosmina, pues se ha visto que disminuyen las rectorragias, el dolor y el prurito.

Los flavonoides pueden aumentar el tono vascular, reducir la permeabilidad capilar, facilitar el drenaje linfático y tienen además efecto antiinflamatorio ⁽¹²⁾.

1.1.2.7.2 Tratamiento no quirúrgico

Los objetivos de estos tratamientos son: 1) disminuir la vascularización de las hemorroides, 2) reducir el tejido redundante y 3) favorecer la fijación a la pared rectal para disminuir el prolapso ⁽¹⁹⁾.

Dentro de los tratamientos no quirúrgicos existen varias técnicas útiles en hemorroides grado I-II y en algunos casos también en hemorroides grado III. Estos procedimientos se asocian a una baja morbilidad.

- Ligadura con banda elástica (LBE) o banding: es la técnica de elección por presentar menos recurrencias, sin embargo si se compara con la coagulación por infrarrojos presenta mayor tasa de efectos adversos. Es una técnica eficaz, de bajo costo, fácil de realizar y rara vez causa complicaciones graves.

- Escleroterapia: ha demostrado presentar mayor tasa de recurrencia de los síntomas y se valorará en pacientes anticoagulados o con alteraciones en la coagulación en los cuales la ligadura con banda elástica estaría contraindicada inicialmente. La sustancia esclerosante provoca una intensa reacción inflamatoria, destruyendo el tejido redundante asociado con prolapso hemorroidal.
- Fotocoagulación con infrarrojos: fue descrita por Neiger en 1979 y está indicada en hemorroides grado I-II. Aunque se consideraba una técnica con tasas de recurrencia mayores que las anteriores, sobre todo en las hemorroides de grado III-IV, estudios recientes han demostrado resultados similares a la ligadura con banda elástica. Las ondas de luz infrarroja se convierten en calor, lo que produce una necrosis hemorroidal; en el plazo de una o dos semanas se transforma en un área que produce retracción de la mucosa redundante.
- Otras técnicas: electrocoagulación, aplicación de corriente bipolar, criocirugía, etc.

1.1.2.7.3 Tratamiento quirúrgico

Los tratamientos quirúrgicos deberían reservarse para:

- Pacientes que no han respondido a técnicas no quirúrgicas.
- Pacientes que no toleren las técnicas no quirúrgicas.
- Pacientes muy sintomáticos.
- Hemorroides extensas o con otras patologías asociadas (fístulas, fisuras o colgajos cutáneos grandes).
- Pacientes que presenten combinación de hemorroides externas e internas con prolapso importante (grado III-IV).
- Trombosis hemorroidales.

La hemorroidectomía sigue siendo la técnica más efectiva para el tratamiento de la enfermedad hemorroidal. Se basa en la resección del anodermo, el tejido hemorroidal y la mucosa rectal en un número variable de paquetes que puede variar desde uno hasta los tres clásicos, pero considerando que es fundamental conservar unos puentes cutáneos suficientemente amplios para evitar la estenosis. El mayor problema de la hemorroidectomía es el dolor, de ahí que se hayan realizado múltiples estudios para comparar diferentes procedimientos para minimizarlo.

La hemorroidectomía convencional tiene la tasa más alta de complicaciones postoperatorias pero la tasa más baja de recurrencia.

La ligadura guiada por Doppler (THD/HAL) tiene la tasa más baja de complicaciones postoperatorias pero con una tasa de recurrencias no despreciables.

La hemorroidectomía con grapas tiene tanto una modesta tasa de complicaciones postoperatorias como una tasa de recurrencia media.

1.1.2.7.3.1 Hemorroidectomía.

Hay diferentes técnicas:

- Abierta de Milligan-Morgan ⁽²⁷⁾.
- Cerrada de Ferguson ⁽²⁸⁾.
- Otras: submucosa de Parks y circunferencial de Whitehead, si bien esta última prácticamente ha dejado de realizarse por la alta tasa de estenosis anal que causa ^(29,30).

Hemorroidectomía abierta de Milligan-Morgan

Esta técnica fue desarrollada en el Reino Unido en 1937 por los médicos Milligan y Morgan. En esta cirugía los principales vasos hemorroidales son cortados y las incisiones quedan abiertas, separadas por puentes de piel y mucosa. Esta técnica es la más utilizada en Europa ⁽³¹⁾.

En un primer tiempo se colocan pinzas en el vértice de las excrecencias permitiendo al ejercer una leve presión realizar “el triángulo de exposición” (en el caso de tres paquetes hemorroidales) constituido por la mucosa rectal exteriorizada (*Ilustración 3*).

El segundo tiempo consiste en la disección y ligadura separada de los paquetes previamente individualizados. Esta disección debe respetar ciertas pautas:

- Realización de un triángulo cutáneo y liberación del colgajo de piel por medio del corte de las fibras que se originan en la capa longitudinal compleja.
- Individualización del borde inferior del esfínter interno, liberación del mismo de forma manual y sección del ligamento de Parks.
- Cuidadosa hemostasia, principalmente a nivel interesfinteriano.
- La ligadura se efectúa con un hilo reabsorbible montado en una aguja curva. Dicha ligadura debe pasar de lado a lado; a uno y otro lado se efectúa un doble nudo. Los nudos se deslizan después hacia la pinza teniendo cuidado de que no queden atrapados en la ligadura.

En un tercer tiempo se realiza la liberación, denudación e incluso acortamiento de los puentes, que se deben manipular con precaución debido al riesgo de necrosis secundaria. Se realiza la sección de cada paquete dejando un muñón y verificando la ausencia de hemorragia en el corte. Los muñones son reintegrados en el canal anal y se verifica la hemostasia. Las heridas mucocutáneas se dejan abiertas para cierre por segunda intención, que es el dato característico de esta intervención.



Ilustración 3. "Triángulo de exposición" y final de intervención

Hemorroidectomía cerrada de Ferguson

Fue descrita en 1959 y consiste en reseca cada uno de los paquetes hemorroidales y suturar las heridas de la extirpación. La técnica quirúrgica es similar a la hemorroidectomía Milligan-Morgan pero la principal diferencia es el cierre de la herida; esto disminuye el tiempo de cicatrización pero si se produce complicación de la herida quirúrgica por infección o dehiscencia la evolución posterior parece ser más tórpida.

No se han observado diferencias significativas en cuanto al dolor postoperatorio comparando la técnica cerrada y abierta. Ninguna de ellas ha presentado, en general, ventajas sobre las otras.

Hemorroidectomía submucosa de Parks

Se efectúa una incisión en el interior del canal anal en forma de “Y” invertida que se sube hasta la mucosa rectal. La disección secciona el ligamento de Parks y continúa en la cara externa del paquete, evitando el esfínter interno. Se efectúa la ligadura alta del pedículo. La reconstrucción de la mucosa del canal anal se efectúa por puntos separados atravesando el esfínter interno. La parte cutánea de la incisión no se cierra para permitir el drenaje.

Hemorroidectomía circunferencial de Whitehead

Apenas se practica debido a las numerosas complicaciones que asocia.

1.1.2.7.3.2 Hemorroidopexia

La hemorroidopexia de grapado circular fue descrita por Longo en 1998 como una técnica quirúrgica alternativa a la hemorroidectomía abierta Milligan-Morgan. Se asocia con una recuperación más rápida en comparación con la hemorroidectomía convencional, sin embargo, parece ser menos efectiva en cuanto a la mejoría de los síntomas asociados a las hemorroides, asociándose con una tasa mayor de recurrencias. También es más costosa por la necesidad de utilizar un dispositivo

especializado ⁽³²⁾. Por ello, actualmente, la hemorroidectomía sigue siendo el patrón oro para el tratamiento de las hemorroides.

1.1.2.7.3.3 Ligadura con Doppler

Es un procedimiento que se basa en la ligadura de las arterias de las hemorroides guiada por un rectoscopio especial provisto de un Doppler en su extremo.

En la técnica HAL (Haemorrhoidal Artery Ligation) se realiza la ligadura de las ramas terminales de la arteria rectal superior; fue descrito por Morinaga et al ⁽³³⁾.

Otra técnica, denominada por Shon THD (Transanal Haemorrhoidal Dearterialization) consiste en la aplicación de varias suturas longitudinales continuas desde un punto de máximo flujo, localizado con la sonda Doppler hasta varios milímetros por encima de la línea dentada con el fin de ocluir la circulación en las ramas terminales de la arteria rectal superior ⁽³⁴⁾.

Con esta técnica el anodermo sensible distal a la línea dentada se evita, minimizando teóricamente el dolor postoperatorio y proporcionando una recuperación en tiempo reducido ^(35–37).

En los últimos años esta técnica quirúrgica de ligadura guiada por Doppler está siendo más estudiada mostrando que puede ser tan eficaz como la técnica de Milligan-Morgan para el tratamiento de las hemorroides, con un significativo menor dolor postoperatorio y un menor consumo de analgésicos. La THD es una técnica segura y fácilmente reproducible. Los resultados posquirúrgicos generan una escasa morbilidad, con una estancia hospitalaria muy reducida que permite una rápida reincorporación a la vida laboral, y una tasa de recurrencia baja ^(38–40).

Técnica: para realizar esta intervención se utiliza un dispositivo específico que consta de un anoscopio de sección elíptica, especialmente diseñado para alojar una sonda Doppler orientada hacia la mucosa rectal que permite identificar el punto de máximo

flujo de la arteria rectal superior en su trayecto submucoso inmediatamente superior al aparato esfinteriano. El aparato consta además de una ventana por la que poder realizar las suturas y una fuente de luz. Se identifican los 6 puntos de máxima señal acústica correspondientes a los 6 troncos principales de las arterias hemorroidales, localizados a las 1, 3, 5, 7, 9 y 11 horarias de forma constante. Un punto transfixiante se aplica en la mucosa y submucosa en cada localización para ligar la arteria. El anoscopio está provisto de un orificio-pivote sobre el que apoyar el portaguja y de esta manera tanto la profundidad como el espesor de pared quedan asegurados y homogeneizados para todos los puntos transfixiantes. En hemorroides con prolapso mucoso se requiere realizar mucopexia, para lo cual se realiza una sutura continua en sentido distal sin sobrepasar nunca la línea dentada. Para este procedimiento es de utilidad la parte deslizante del anoscopio. En algún caso de prolapso (grado IV) puede ser necesario repetir esta sutura continua bajo el punto primero de la desarterialización.

1.1.2.8 Complicaciones de la cirugía de hemorroides

Las complicaciones se pueden dividir en precoces y tardías.

- Complicaciones precoces: retención urinaria, infección del tracto urinario, hemorragia, impactación fecal, infección de herida, dolor.
 - o Dolor. El dolor postoperatorio es el síntoma más frecuente y temido por los pacientes tras la cirugía hemorroidal. Actualmente existen múltiples técnicas analgésicas y fármacos y el objetivo es utilizarlos de manera combinada para reducir los efectos secundarios al utilizar menores dosis que en monoterapia y emplear así distintos mecanismos de acción. Además, el buen control del dolor facilita la recuperación funcional del paciente, evita complicaciones relacionadas con el dolor postoperatorio (respiratorias, cardiovasculares, digestivas, metabólicas y psicológicas) y

también los reingresos. Algunos autores han observado alivio del dolor postoperatorio con el metronidazol oral. Sin embargo, por el momento se desconoce el beneficio real de estos resultados y su empleo aún no se recomienda de forma sistemática ^(41,42).

- Complicaciones tardías: hemorragia tardía, estenosis anal, incontinencia anal.

1.1.3 Técnicas anestésicas para hemorroidectomía

1.1.3.1 Generalidades

La cirugía hemorroidal puede llevarse a cabo bajo diferentes técnicas anestésicas. La elección de una u otra dependerá como siempre de factores relacionados con el paciente, la posición durante la intervención, preferencias personales del anesthesiólogo, etc. ^(43–47).

La cirugía de hemorroides puede llevarse a cabo con:

- Anestesia general.
- Anestesia regional: intradural, epidural, bloqueo caudal.
- Bloqueo región perianal.
- Anestesia local directa.

A continuación se exponen aspectos básicos de la anestesia intradural, técnica que fue utilizada para el desarrollo de este estudio.

1.1.3.2 Anestesia INTRADURAL

1.1.3.2.1 Consideraciones generales

La primera intervención bajo anestesia intradural fue descrita en 1898, cuando el cirujano alemán August Bier administró cocaína intratecal para una intervención quirúrgica ⁽⁴⁸⁾. Posteriormente la anestesia intradural se popularizó hasta que fue relegada progresivamente a un segundo plano por la aparición de nuevos y mejores anestésicos generales y la alta tasa de CPPD atribuida a las gruesas agujas espinales

de la época. Pero resurgió de nuevo y se fue popularizando hasta nuestros días con el desarrollo de nuevos materiales.

La anestesia subaracnoidea consiste en la interrupción temporal de la transmisión nerviosa dentro del espacio intradural, producida por la inyección de una solución de anestésico local dentro del líquido cefalorraquídeo (LCR). Las técnicas neuroaxiales producen bloqueo motor, sensitivo y simpático, en función de la dosis, la concentración y el volumen del anestésico local empleado ⁽⁴⁹⁾.

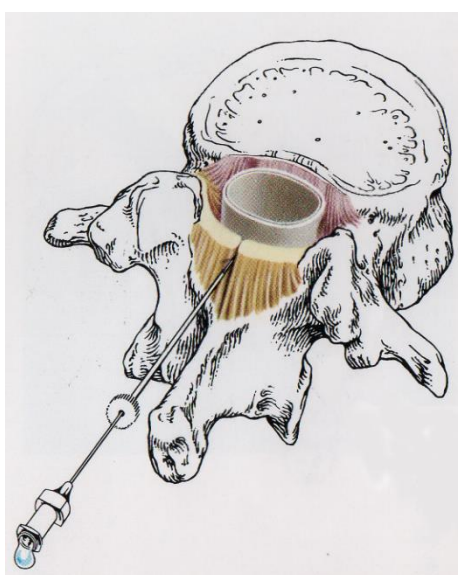


Ilustración 4. Detalle anestesia intradural

Modificada de: Eriksson E.: Illustrated Handbook in Local Anaesthesia (1969).

1.1.3.2.2 Consideraciones anatómicas

Para realizar una anestesia intradural, el conocimiento de la anatomía de la columna vertebral y su contenido es esencial para la realización de la técnica (*Ilustraciones 4 y 5*).

La columna vertebral está formada por 7 vértebras cervicales, 12 torácicas, 5 lumbares, 5 sacras fusionadas y 4 coccígeas. Casi todas ellas comparten características similares, pero varían de forma y tamaño según su posición y función. Una vértebra está formada por un cuerpo vertebral, dos pedículos y dos láminas. El

conducto raquídeo se extiende desde el agujero occipital hasta el hiato sacro. Los límites del conducto óseo son: anteriormente el cuerpo vertebral; lateralmente los pedículos, y posteriormente la lámina. Cada uno tiene una apófisis espinosa que surge de la lámina, y dos apófisis transversas que surgen a los lados de unir la lámina y el pedículo. La angulación de las apófisis espinosas varía según su localización, siendo prácticamente horizontal en la región cervical, torácica inferior y lumbar, y con una disposición más caudal en la región torácica media, por lo que es un factor importante a considerar durante la técnica de punción espinal ^(50,51).

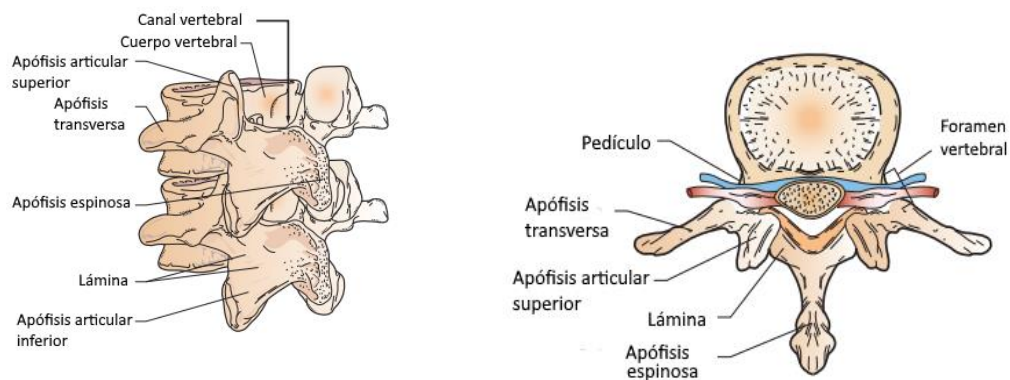


Ilustración 5. Anatomía vértebras

Lo normal es que la columna vertebral forme una doble C, de convexidad anterior en las regiones cervical y lumbar. Estas curvaturas tienen su especial implicación en la difusión de los anestésicos locales en el LCR. Los **ligamentos** brindan soporte estructural a la columna, junto con los músculos de sostén, manteniendo su estabilidad y elasticidad. El ligamento supraespinoso conecta los vértices de las apófisis espinosas desde sacro hasta C7. El ligamento interespinoso une las apófisis espinosas por sus superficies horizontales, relacionándose anteriormente con el ligamento amarillo y posteriormente con el ligamento supraespinoso. El ligamento amarillo une el borde caudal de la vértebra superior con el borde cefálico de la lámina inferior y lateralmente comienza en la raíz de las carillas articulares, extendiéndose

posteriormente y medialmente hasta el punto en que las láminas forman las apófisis espinosas. Este ligamento está constituido por fibras elásticas y se reconoce fácilmente por el aumento de la resistencia al paso de una aguja. Por último, el ligamento longitudinal anterior y posterior, que mantiene unidos a los cuerpos vertebrales.

El conducto vertebral está formado por la **médula espinal** revestida por sus **meninges** (piamadre, aracnoides y duramadre), el tejido graso y un plexo venoso. El espacio subaracnoideo es el espacio más interno del canal vertebral, está situado entre la piamadre y la aracnoides, y se extiende desde la unión de la duramadre en S2 hasta los ventrículos cerebrales por la parte superior. El espacio contiene LCR, las raíces nerviosas, el ligamento dentado y los vasos que irrigan la médula. Tiene continuidad rostral con los ventrículos y las cisternas intracraneales y, en dirección caudal, se extiende hasta la segunda vértebra sacra formando un fondo de saco. Por debajo del cono medular, nivel lumbar L1-L2, el espacio subaracnoideo se expande para formar la cisterna subaracnoidea lumbar que contiene las raíces raquídeas o medulares de la cola de caballo o filum terminale. Por tanto al realizar una punción lumbar intradural por debajo de L2 en un adulto se impide que la aguja lesione la médula, siendo también muy improbable la lesión de la cauda equina, ya que estas raíces nerviosas flotan en el saco dural por debajo de L2 y tienden a alejarse por una aguja que avanza.

Las **meninges** están formadas por tres envolturas conjuntivas que rodean la médula espinal. La duramadre espinal continúa a la duramadre craneal y se extiende desde el agujero occipital mayor hasta la segunda vértebra sacra. Envuelve a la médula espinal y el contenido del saco dural y está atravesada por numerosos elementos nerviosos y vasculares. A nivel de cada espacio intervertebral, las raíces raquídeas seguidas de los vasos dorsoespinales, atraviesan la duramadre y ésta los acompaña hasta el agujero intervertebral formando un manguito antes de fusionarse con el epineuro. La

la piamadre es una membrana delgada y vascularizada que rodea íntimamente la superficie de la médula espinal. La aracnoides es delgada, avascular y está íntimamente relacionada con la duramadre; sin embargo, no está adherida a ésta, de manera que entre ambas se crea un espacio virtual, de poca capacidad y que contiene una fina película de líquido seroso denominado espacio subdural. Si se inyecta un AL en este espacio se producirá un bloqueo subdural de lenta instauración y responsable de algunos fracasos de la raquianestesia. Entre la aracnoides y la piamadre está el espacio subaracnoideo, en el que penetra la aguja durante la anestesia espinal. Para llegar al espacio subaracnoideo la aguja debe atravesar varios planos: piel, tejido subcutáneo, ligamentos supraespinoso, interespinoso y amarillo, el espacio epidural, la duramadre y la membrana aracnoidea.

Para la realización de una anestesia intradural debemos establecer una relación entre la superficie y la anatomía ósea que se corresponde con las estructuras del neuroeje central. En la región cervical, la primera apófisis espinosa palpable es C2, pero la más notoria es C7 (vértebra prominente). A nivel torácico, la línea que une los bordes más inferiores de la escápula corresponde a la apófisis espinosa de T7. Una línea que une ambas crestas ilíacas atraviesa la apófisis espinosa de L4 o el espacio interespinoso L4-L5.

La anestesia espinal o intradural produce un bloqueo de la conducción a nivel de las estructuras nerviosas, sobre todo de las raíces raquídeas, que afecta a las fibras motoras, sensitivas y simpáticas situadas por debajo del nivel elegido.

El **LCR** se produce esencialmente por los plexos coroideos y abandona el sistema ventricular por los agujeros de Magendie y de Luschka hacia el espacio subaracnoideo. Es un ultrafiltrado incoloro del plasma sanguíneo con quien mantiene un equilibrio osmótico e hidrostático. Se encuentra en los espacios subaracnoideos craneal y medular así como en los ventrículos cerebrales. El volumen de LCR es de

130 \pm 50 ml en el adulto (2ml/Kg) y varía entre 40 - 80 ml en el segmento lumbar. El volumen es renovado continuamente y, en caso de depleción, el ritmo de producción puede aumentarse considerablemente. Las funciones principales del LCR son mantener la homeostasis de la glía y de las neuronas centrales separadas de la circulación sistémica por la barrera hematoencefálica, así como, una función hidráulica de suspensión del sistema nervioso central (SNC). Mediante gammagrafía isotópica puede demostrarse la existencia de corrientes ascendentes de LCR que, como ocurre con los opiáceos administrados por vía intratecal, indican la migración rostral de fármacos depositados en el fondo de saco dural.

1.1.3.2.3 Equipo y material

Existen diferentes diseños de agujas espinales. En la actualidad, dos tipos de agujas son los más usados, las “biseladas” tipo Quincke y las “punta de lápiz”, tipo Whitacre y tipo Sprotte. Estas últimas presentan diferencias de diseño en su extremo distal: la aguja tipo Whitacre tiene un orificio lateral circular y pequeño, y la tipo Sprotte un agujero lateral oblongo y de mayor tamaño (*Ilustración 6*).

Las agujas espinales han sido diseñadas por los diferentes fabricantes con el objetivo de poder alcanzar el espacio subaracnoideo, permitir la salida del LCR y producir la mínima lesión del saco dura-aracnoideo. Entre los factores que influyen en la posibilidad de desarrollar CPPD se encuentra el diámetro externo y el diseño de la punta de la aguja espinal. La CPPD es una de las principales complicaciones tras la anestesia intradural, atribuida a la pérdida de LCR. Actualmente parece que las agujas de bisel punta de lápiz producen menor lesión en la duramadre al separar las fibras en vez de cortarlas.

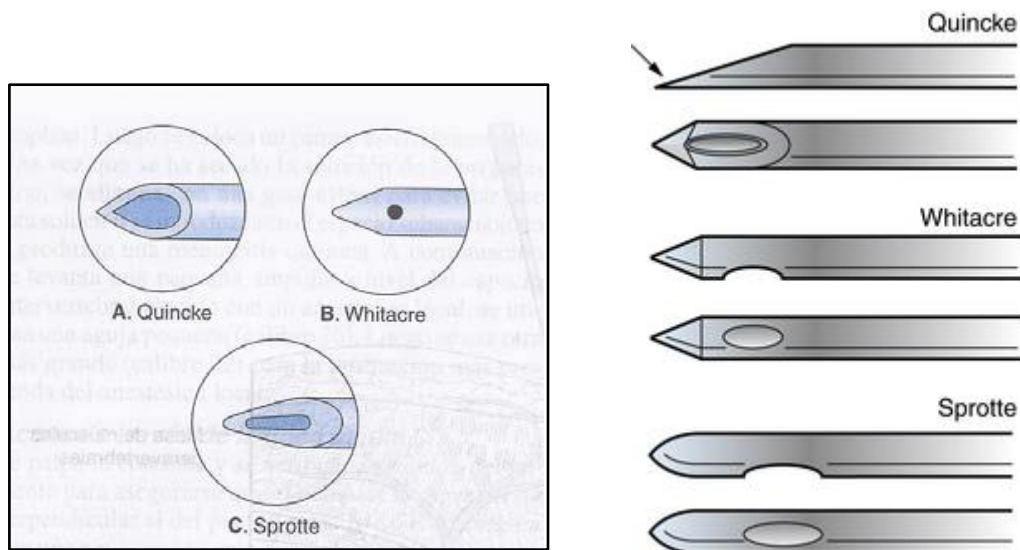


Ilustración 6. Aguja espinal

Tomada de Morgan et al., 2003. Y de Roos KL. Lumbar puncture. Semin Neurol 2003;23:105.

Estudios de microscopía electrónica han permitido objetivar las lesiones dures que se producen al puncionar la duramadre ⁽⁵²⁻⁵⁴⁾.

Las agujas de elección actualmente son las de calibre fino (25G-27G) con bisel corto y romo, tipo Sprotte y Whitacre, con punta redondeada y abertura de la luz lateral a unos 2-4 mm de la punta. Tiene la ventaja de dar un flujo adecuado, sin embargo puede producir bloqueo fallido, si la parte distal de la abertura queda en el espacio subaracnoideo con salida libre de LCR, mientras la porción proximal no pasa la duramadre, no administrando con ello la dosis completa del fármaco ⁽⁵¹⁾.

1.1.3.2.4 Técnica

1.1.3.2.4.1 Preparación del paciente

La valoración preoperatoria del paciente para la anestesia regional es la misma que para la anestesia general. Se debe realizar una anamnesis general así como una revisión completa de cualquier enfermedad coexistente. Debe documentarse cualquier déficit neurológico específico y comprobar cualquier patología raquídea, ya que ésta nos podría dificultar la técnica anestésica.

Se le debe informar al paciente de forma detallada sobre la intervención planificada con los riesgos y beneficios. Se le debe indicar que la anestesia general es una opción si el bloqueo es insuficiente o la intervención se prolonga o modifica sobre lo originalmente previsto.

Los bloqueos neuroaxiales deben realizarse sólo en instalaciones que dispongan de equipo y fármacos necesarios para la intubación orotraqueal (IOT) y Reanimación cardiopulmonar (RCP). Debe disponerse de un adecuado acceso venoso, monitorización electrocardiográfica (ECG), pulsioximetría y tensión arterial, equipo para IOT y ventilación con presión positiva y fármacos para proporcionar un soporte hemodinámico.

El bloqueo subaracnoideo debe realizarse en condiciones de rigurosa asepsia (mascarilla, gorro, lavado quirúrgico de manos, guantes estériles y preparación del campo cutáneo con solución antiséptica).

1.1.3.2.4.2 Colocación del paciente

Las posiciones habitualmente utilizadas para la realización de la punción intradural son la sedestación, el decúbito lateral o el decúbito prono. La posición del paciente es fundamental para una correcta realización de la técnica, reduciendo la lordosis lumbar para abrir el espacio interlaminar, y poder palpar fácilmente la línea media anatómica para la anestesia intradural.

Sedestación

En general se utiliza para los bloqueos raquídeos bajos necesarios en intervenciones ginecológicas, urológicas, en cirugía perineal generalmente asociado a anestésicos hiperbáricos. A menudo es más fácil palpar la línea media anatómica en esta posición, sobre todo en pacientes obesos. No obstante la elección está relacionada con preferencias personales de cada anesthesiólogo.

El paciente se sienta en el borde de la mesa quirúrgica, lo más cerca posible al anestesiólogo, con las piernas colgando del borde de la mesa y los pies apoyados en un banquillo. Se le pide al paciente que se incline hacia delante, con el dorso en flexión máxima y los brazos cruzados o descansando sobre sus muslos.

Esta posición permite la abertura de los espacios interlaminares. Se precisará de un ayudante para sujetarlos y ayudarlo a la flexión de la espalda.

Decúbito lateral

Esta posición permite una importante comodidad para los pacientes.

El paciente se coloca sobre su costado, al borde de la mesa y lo más próximo al anestesiólogo. Las rodillas deben flexionarse hasta el tórax, y la barbilla flexionada hacia abajo sobre el tórax para obtener la flexión máxima de la columna, adoptando la posición fetal. La cabeza debe reposar sobre una almohada, y un ayudante se colocará delante del paciente ayudando a mantener esta posición.

La posición de decúbito lateral es útil para pacientes con fractura de cadera o pierna que no pueden sentarse, además de pacientes poco colaboradores.

Decúbito prono o posición de Lepage

El paciente se apoya sobre su propio abdomen y se consigue la extensión de la columna lumbar mediante la flexión de la mesa o bien mediante la colocación de una almohada debajo de su abdomen. La principal desventaja es la dificultad para verificar que la punción lumbar haya sido correcta, ya que el LCR no gotea al estar en contra de la gravedad, por lo que para comprobarlo tiene que ser aspirado.

Se utiliza para procedimientos del recto, periné, ano y columna vertebral baja usando anestésicos hipobaros.

1.1.3.2.4.3 Técnica de punción

En primer lugar se procede a identificar las referencias anatómicas para el nivel deseado del bloqueo. La línea que une los bordes de las crestas ilíacas cruza las apófisis espinosas de L4 o el espacio interespinal L4-L5. Para la anestesia intradural en adultos se utilizan los espacios L2-L3, L3-L4 o L4-L5 (*Ilustración 7*).

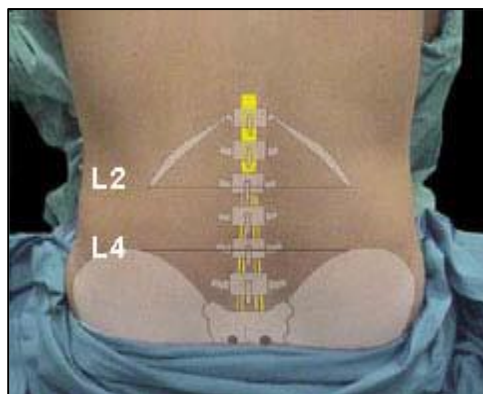


Ilustración 7. Localización del espacio para realizar la punción intradural

Tomada de <http://www.anestesiavirtual.com/>

La técnica debe hacerse en condiciones estériles. Se coloca al paciente en la posición adecuada y se procede a desinfectar una gran superficie cutánea con una solución antiséptica adecuada y se cubre con paños estériles. Una vez se ha secado la solución antiséptica, se elimina con una gasa estéril para evitar que esta solución se introduzca en el espacio subaracnoideo produciendo una meningitis química. Se comprueba que el fiador es extraíble y que ajusta correctamente en la aguja. Se prepara la medicación anestésica. A continuación, una vez escogido el espacio intervertebral, se infiltra a nivel subcutáneo el AL. Se palpa la columna y se verifica la posición del paciente para proceder a la introducción de la aguja intradural. La técnica de punción puede realizarse mediante un abordaje medial o paramedial (*Ilustración 8*).

Abordaje medial

Tras verificar la correcta posición del paciente, se palpa la depresión entre ambas espinosas del espacio intervertebral más adecuado para realizar la punción. A través

del habón realizado con el AL, se coloca el introductor con ligera inclinación cefálica, hasta quedar firmemente anclado en el ligamento interespinoso. Se introduce la aguja intradural a través del introductor, ofreciendo una mayor resistencia al atravesar el ligamento amarillo y la duramadre. En ese momento se retira el fiador, observando la salida de LCR. Se apoya la mano izquierda en la espalda del paciente y se sujeta con el índice y pulgar tanto el introductor como la aguja, evitando cualquier desplazamiento de la aguja. Se procede a conectar la jeringa y a inyectar lentamente la dosis de AL. Una vez administrada la dosis de AL, se coloca al paciente en la posición deseada, evaluando periódicamente el nivel del bloqueo alcanzado.

Abordaje paramedial o lateral

Esta aproximación es adecuada en pacientes que no pueden flexionarse adecuadamente o cuando los ligamentos interespinosos están calcificados, ya que no requieren la reversión de la lordosis lumbar. Se selecciona el espacio interespinoso. El punto de punción se define a 1,5 cm por fuera de la línea media y debe mantenerse ligeramente cefálica, con una angulación de 15-20° respecto a la línea media y debe mantenerse ligeramente cefálica, con una angulación de 100-105° en este sentido. Se aprecia el mismo cambio de resistencia al atravesar el ligamento amarillo y duramadre, procediendo del mismo modo que en el abordaje medial.

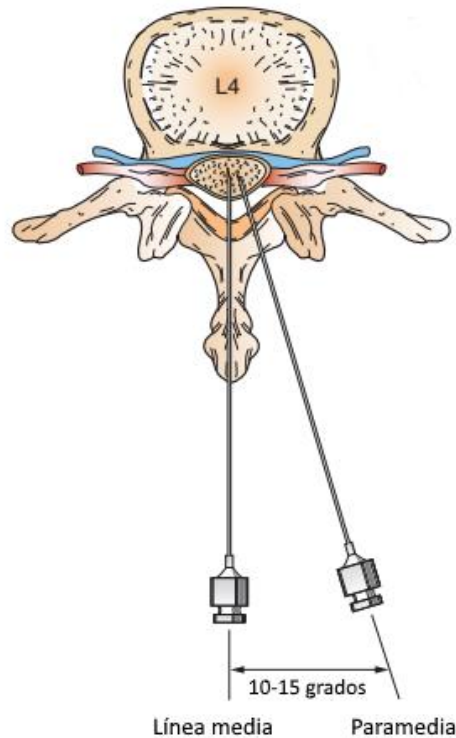


Ilustración 8. Abordaje medial y paramedial

La orientación de la aguja en la punción raquídea está condicionada por la propia orientación de las apófisis espinosas, presentando las vértebras lumbares una orientación casi horizontal al eje mayor de sus respectivos cuerpos vertebrales.

1.1.3.2.5 Factores que influyen en la extensión del bloqueo

La relación de factores que influyen en el nivel y la duración del bloqueo sensitivo, motor y simpático tras la inyección intradural de fármacos es extensa.

1.1.3.2.5.1 Factores relacionados con el PACIENTE

- Aunque la edad modifica la anatomía raquídea y disminuye el calibre de los agujeros intervertebrales, la estenosis no parece constituir un obstáculo a la difusión del AL. El incremento de la densidad del LCR propio de la edad favorece una mayor difusión de LCR, de manera que para un volumen idéntico de solución anestésica, el nivel superior de anestesia se sitúa más alto en el

paciente de mayor edad, mientras que el lapso de latencia del bloqueo se prolonga y la duración no se modifica.

- La influencia de la estatura del paciente está sujeta a controversia. Su contribución parece escasa cuando se compara con otros factores más relevantes. Schnider et al ⁽⁵⁵⁾ reportaron que el tiempo para alcanzar un determinado nivel de bloqueo sensitivo guarda una relación lineal con la altura del paciente y decrece a medida que aumenta su peso. Existe también variabilidad en la duración del bloqueo según la altura, de manera que, entre una persona que mida 150 cm y otra con 200 cm, la duración del bloqueo puede variar 65 min. Hartwel et al ⁽⁵⁶⁾ no encontraron relación entre la extensión del bloqueo y el peso, talla o el índice de masa corporal (IMC) de los pacientes, pero sí con la longitud de la columna vertebral.
- Otros factores generalmente involucrados como el peso, sexo o el índice de masa corporal (IMC), son poco predictivos del nivel y duración de la anestesia intradural.

1.1.3.2.5.2 Factores relacionados con la TÉCNICA DE INYECCIÓN

- El nivel de la inyección condiciona la extensión del bloqueo puesto que, por definición, se bloquean todas las metámeras adyacentes a este nivel. Este factor no tiene apenas relevancia porque en la práctica clínica el sitio de punción es a nivel lumbar.
- La posición del paciente es otro factor de variación: el nivel anestésico superior es más alto si la inyección se practica en decúbito lateral y se pasa al paciente inmediatamente después a decúbito supino. El nivel es más bajo cuando la punción se realiza en sedestación y se emplean AL hiperbáricos.
- La dirección de la aguja y, más concretamente, el ángulo de la aguja con el eje de la columna vertebral puede modificar el nivel superior de la anestesia: la

extensión cefálica es superior en 1,6 metámeras de promedio cuando el ángulo es inferior a 50° en comparación con un ángulo comprendido entre 70-100°.

- La velocidad de inyección no se ha descrito como factor determinante de la propagación de la anestesia espinal. Cambios en la velocidad de administración del anestésico local en el espacio subaracnoideo no afectan al máximo nivel sensitivo alcanzado ni al tiempo para alcanzarlo y tampoco a la duración del bloqueo motor ⁽⁵⁷⁾.

1.1.3.2.5.3 Factores relacionados con la SOLUCIÓN INYECTADA.

- El volumen modifica la extensión del bloqueo. Quizás éste sea el factor más importante en la duración del bloqueo subaracnoideo. Además, estudios recientes han aportado un nuevo dato: la velocidad de movimiento del LCR, que siempre se había considerado un factor estático, también puede influir en la duración de la anestesia intradural ^(58,59). En decúbito, volúmenes de 1.5, 2 y 3 ml de bupivacaína 0.5% hiperbárica producen, respectivamente, niveles superiores de bloqueo en T10, T8 y T7. El aumento de volumen disminuye el tiempo de latencia y prolonga la duración del bloqueo anestésico aunque hay que tener en cuenta que las variaciones interindividuales son considerables.
- La densidad o masa específica de la solución anestésica en relación a la del LCR define las tres técnicas principales de la raquianestesia: hipo, iso e hiperbárica. Una solución es hipobárica cuando su densidad es inferior a 1000 e hiperbárica cuando es superior a 1010. Las soluciones hiperbáricas se diseminan en el LCR en función de la gravedad, desplazándose hacia zonas caudales. Con independencia de la posición, el nivel superior del bloqueo sensitivo es más elevado con las soluciones hiperbáricas que con las

isobáricas de igual concentración, mientras que la latencia y duración estarán acortadas.

- La temperatura de la solución puede modificar el comportamiento del AL en el LCR en la medida en que la densidad varía de forma inversa a este parámetro.
- Concentración del fármaco.
- La dosis de AL es el factor más determinante. Cambios mínimos en la dosis del fármaco administrado pueden suponer un bloqueo ineficaz, inestabilidad hemodinámica y la aparición de otros eventos adversos como hipotensión arterial, náuseas, vómitos y bradicardia
- Lipofilia o hidrofilia del fármaco.

1.1.3.2.6 Indicaciones

El bloqueo subaracnoideo ha demostrado ser muy útil para intervenciones que no requieran un nivel de bloqueo sensitivo torácico alto.

Como primer procedimiento anestésico, la anestesia intradural ha demostrado ser de utilidad para cirugía abdominal baja (herniorrafias, eventraciones), urológica baja (próstata, vejiga y uréter bajo), perineal (genital, proctológica), endoscopia de vías urinarias, cirugía ortopédica y traumatológica de extremidades inferiores, cirugía vascular de extremidades inferiores, cirugía pélvica y cirugía ginecológica y obstétrica.

Las intervenciones que requieran un nivel de bloqueo alto (T4-T6) pueden efectuarse con anestesia intradural, pero es difícil conseguir un nivel sensitivo adecuado para el bienestar del paciente, para evitar las complicaciones de un bloqueo alto. En general las indicaciones disminuyen cuanto mayor es el número de segmentos que se van a bloquear. Si se considera una anestesia intradural, deben discutirse los riesgos y beneficios con el paciente, con el fin de obtener su consentimiento informado.

Debemos asegurarnos que el sujeto está preparado para la anestesia neuroaxial, que la elección de la anestesia sea la apropiada para el tipo de cirugía y que no haya

contraindicaciones. Los pacientes deben entender que su función motora estará disminuida o abolida hasta que ceda el bloqueo.

1.1.3.2.7 Contraindicaciones

Las contraindicaciones para la anestesia intradural se pueden clasificar en absolutas o relativas. Se resumen a continuación:

Contraindicaciones absolutas: comprenden situaciones en las que la anestesia intradural supone un mayor riesgo o dificultad para su realización.

- Negativa del paciente, paciente poco colaborador, paciente psiquiátrico.
- Shock o hipovolemia grave.
- Aumento de la presión intracraneal (PIC).
- Alergia a los AL.
- Septicemia o bacteriemia.
- Infección en el sitio de punción.
- Afección dermatológica que impida una correcta asepsia del lugar de punción.
- Enfermedades previas que afecten la médula espinal.
- Coagulopatías.
- Cardiopatías que requieran un nivel sensitivo torácico alto (generalmente por encima de T6).
- Inexperiencia del anestesista.

Contraindicaciones relativas:

- Deformidad de la columna vertebral.
- Valvulopatías cardíacas (valoración individual).
- Insuficiencia cardíaca (valoración individual).
- Insuficiencia respiratoria crónica (valoración individual).
- Tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).
- Predisposición a las neuropatías (porfiria, diabetes descompensada).
- Inestabilidad psíquica.
- Cefaleas o dolor de espalda frecuentes.
- Administración de heparinas y antiagregantes (valoración individual de cada uno de ellos). Aunque la presencia de un trastorno hemorrágico contraindica la raquianestesia, el problema de los tratamientos que interfieren con la

hemostasia, no tiene una respuesta tan categórica, por lo que la indicación debe ajustarse al posible beneficio para el paciente. El riesgo de hematoma perimedular en un paciente tratado con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o ácido acetil salicílico (AAS) es excepcional.

- Afecciones neurológicas estabilizadas.

1.1.3.2.8 Complicaciones

Se pueden clasificar en dos grupos: las que aparecen inmediatamente después de realizar la técnica o en el transcurso de la misma, y las complicaciones tardías.

Las complicaciones de la anestesia intradural pueden ser producidas por los fármacos administrados o por las agujas empleadas para realizar el procedimiento anestésico. Estas complicaciones pueden ser molestas, invalidantes o llegar a poner en riesgo la vida del paciente.

1.1.3.2.8.1 *Complicaciones inmediatas*

- *Parestesia*: durante la colocación de una aguja raquídea por contacto con una raíz nerviosa, desapareciendo sin consecuencias al retirar la aguja unos milímetros. Si aparece un dolor fulgurante en el momento de la punción debe alertarnos de una lesión nerviosa directa, por lo que debemos retirar inmediatamente la aguja.
- *Punción hemática*: la punción de una vena epidural durante la inserción de la aguja puede originar sangre o una mezcla de sangre y LCR que fluye por la aguja raquídea. Si el líquido no se vuelve claro rápidamente, debe retirarse la aguja y puncionar en un espacio subyacente.
- *Hipotensión*: es una complicación frecuente de la anestesia raquídea, pudiendo ser extrema en los pacientes hipovolémicos. La hipotensión debe tratarse cuando hay una disminución del 30% de la tensión arterial respecto a los valores preanestésicos. La administración intravenosa de fluidos, 15 ml/Kg de ringer lactato (RL) antes de efectuar el bloqueo, disminuye la incidencia de

hipotensión. En pacientes con deterioro de la función cardíaca se requiere cuidado con la administración de grandes volúmenes de líquidos iv, ya que puede producirse edema agudo de pulmón por sobrecarga de volumen cuando revierta el bloqueo y el retorno del tono vascular sistémico. Puede ser necesaria la administración de simpaticomiméticos, efedrina o fenilefrina, junto con la aplicación de Trendelenburg.

- *Bradicardia:* se produce por bloqueo de las fibras simpáticas cardíacas en los bloqueos espinales altos, o por el descenso en la presión de la aurícula derecha por disminución del retorno venoso. Se suele correlacionar más con la hipotensión arterial que con el nivel del bloqueo. Se tratará con atropina y la posición de Trendelenburg. Si es grave y se acompaña de hipotensión, se administrará efedrina o adrenalina.
- *Náuseas y vómitos:* suelen deberse a la hipotensión o al predominio del tono vagal, por lo que su tratamiento consiste en la restauración de la presión sanguínea, y la administración de oxígeno y atropina iv.
- *Retención urinaria:* es secundaria al bloqueo de las raíces sacras. La retención urinaria puede durar más que el bloqueo sensitivo y motor. Se debe tener en cuenta, sobre todo si el paciente presentaba síntomas obstructivos urinarios o si se han administrado grandes volúmenes de líquidos iv. Puede requerir sondaje vesical.
- *Anestesia espinal alta:* puede provocar bradicardia, hipotensión e insuficiencia respiratoria. El inicio es rápido, sobre todo con la inyección inadvertida de grandes cantidades de anestésico. El tratamiento consiste en el apoyo de la vía aérea, el mantenimiento de una ventilación adecuada y soporte circulatorio.

1.1.3.2.8.2 Complicaciones tardías

- *CPPD*: toda interrupción de la duramadre puede producir CPPD. Es la complicación más frecuente de la anestesia intradural. Se produce como consecuencia de la fuga de LCR a través del orificio creado en la duramadre. El inicio de la cefalea suele ser en las primeras 12 a 72 horas tras el procedimiento, sin embargo a veces se presenta antes. Lo clásico es que la cefalea sea bilateral, frontal o retroorbitaria, occipital y que se extienda hasta el cuello. Puede ser pulsátil o constante y acompañarse de fotofobia y náuseas. La característica distintiva de la CPPD es su relación con la posición corporal. El dolor se exagera al sentarse o ponerse de pie y desaparece o disminuye al acostarse hacia abajo. Suele acompañarse de náuseas, vómitos y trastornos auditivos (acúfenos) y visuales (parálisis del VI par, diplopía). Su duración es variable y en el 80% de los casos el dolor persiste entre 2 y 5 días. En la mayoría de los casos se resuelve de forma espontánea; si la CPPD es intensa o persiste más de 24 horas es posible realizar un parche hemático epidural. Se piensa que se detiene la fuga de LCR por efecto de masa o por coagulación.
- *Dolor lumbar*: el dolor lumbar moderado tras la punción lumbar es frecuente y generalmente autolimitado. Es secundario a la pérdida de la lordosis lumbar durante la relajación muscular, con la consiguiente tensión de las cápsulas articulares, ligamentos y músculos. También el traumatismo producido por la aguja a través de la piel, tejidos subcutáneos, músculos y ligamentos puede dar lugar a dolor lumbar. La molestia suele ser leve y cede de forma espontánea, aunque a veces dura varias semanas. El tratamiento es conservador. A pesar de que el dolor de espalda suele ser benigno, debe recordarse que también llega a ser un signo de complicaciones mucho más graves, como hematoma o absceso epidural.

- *Complicaciones neurológicas:* las complicaciones neurológicas que pueden aparecer obedecen a múltiples mecanismos. Aunque su incidencia es baja, deben conocerse para poder diagnosticarse precozmente, pues sus secuelas pueden ser muy graves. En muchas ocasiones es difícil establecer una verdadera causa-efecto entre la anestesia raquídea y las complicaciones neurológicas postoperatorias.

Las lesiones neurológicas pueden ser debidas a traumatismos directos con la aguja; tóxicas por la introducción de productos químicos, virus o bacterias; o isquémicas debido al compromiso vascular a partir de la compresión por un hematoma extradural. También pueden producirse traumatismos nerviosos directos por procedimientos quirúrgicos o por la colocación inadecuada del paciente. Un diagnóstico precoz y tratamiento inmediato son fundamentales para mejorar la evolución.

- *Hematoma epidural:* a menudo el traumatismo a las venas epidurales por aguja o catéter produce una hemorragia menor en el canal espinal, aunque suele ser mínima y cede de forma espontánea. Sin embargo puede aparecer un hematoma espinal de importancia clínica, sobre todo cuando existen problemas de coagulación. Entre los factores predisponentes destacan: punción traumática, lesión por catéter, terapia con anticoagulantes o antiagregantes, trastornos de la coagulación, malformaciones vasculares. Se produce lesión del tejido nervioso por presión o isquemia. Es de mucha importancia hacer un diagnóstico rápido para intervenir de inmediato con el objeto de prevenir la aparición de secuelas neurológicas permanentes. El inicio de los síntomas es agudo, dolor en dorso y piernas que progresa a las parestesias, debilidad motora y hasta disfunción de esfínteres. Cuando se sospeche un hematoma, de inmediato se tomarán estudios de imagen neurológicos, procediendo tras el diagnóstico a la laminectomía descompresiva en las primeras 6-12h. Debe

evitarse la anestesia neuroaxial en pacientes con coagulopatías, trombocitopenia importante, disfunción plaquetaria y en quienes hayan recibido fibrinolíticos o trombolíticos.

- *Hematoma subdural*: es una complicación rara tanto a nivel raquídeo como intracraneal. A nivel intracraneal se debe a la tracción de los vasos por descenso del encéfalo ante una disminución de la presión del LCR. Debe sospecharse ante una cefalea que persiste más de una semana. El tratamiento es la descompresión quirúrgica.
- *Hematoma subaracnoideo*: aparece un dolor de fuerte intensidad a nivel de la espalda, trastorno de esfínteres con evolución posterior a paraplejía. El tratamiento es quirúrgico.
- *Síndrome de la arteria espinal anterior*: se produce por isquemia medular y cursa con debilidad motora de predominio en extremidades inferiores, que respeta habitualmente la sensibilidad epicrítica y propioceptiva. Suele producir paraplejía.
- *Aracnoiditis adhesiva*: es una complicación rara de la anestesia neuroaxial, puede ser infecciosa o no infecciosa. Desde el punto de vista clínico, se manifiesta por dolor, parestesias, pérdida de sensibilidad, pudiendo evolucionar a una parálisis flácida. El espacio subaracnoideo queda prácticamente obliterado por las adherencias, lo que condiciona un fenómeno isquémico por atrapamiento de los vasos, siendo la evolución del cuadro impredecible.
- *Alteraciones auditivas y visuales*: se producen tras la tracción de los nervios craneales al descender el encéfalo como consecuencia de la pérdida de LCR. Aparece fotofobia, diplopía, dificultad para enfocar y manchas en el campo visual.
- *Síndrome de irritación radicular transitoria (SIRT)*: es un dolor de tipo radicular bilateral, con o sin lumbalgia, de moderada a gran intensidad y espontáneo,

que aparece en las primeras 24 horas después de la técnica anestésica intradural y dura aproximadamente de 2 a 7 días sin dejar secuelas. La etiología no está clara, pero se han descrito varios factores que podrían estar implicados: tipo de AL, osmolaridad del AL, utilización de adrenalina, calibre y diseño de la aguja, posición de litotomía, manipulación de la extremidad durante la intervención, deambulación precoz y posible origen miofascial.

- *Síndrome de cauda equina*: se caracteriza por disfunción de los esfínteres anal y vesical, junto con datos de lesiones múltiples de raíces nerviosas, apareciendo pérdida de sensibilidad en la región perineal y debilidad motora en extremidades inferiores. Las causas posibles de este síndrome son varias: reacción neurotóxica, isquemia, traumatismo directo e indirecto e infección.

1.2 DOLOR

1.2.1 Definición de dolor y dolor postoperatorio

El dolor es una experiencia desagradable que resulta de las respuestas físicas y psicológicas a la lesión. Un complejo conjunto de vías transmite mensajes de dolor desde la periferia al sistema nervioso central, donde se produce el control desde los centros superiores.

En los años ´90, la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) definió el dolor como *"una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con un daño tisular real o potencial, o descrita en términos de dicho daño"* ⁽⁶⁰⁾.

El dolor postoperatorio es aquel que está presente en el paciente quirúrgico debido a la enfermedad, al procedimiento quirúrgico y sus complicaciones o una combinación de ambos ⁽⁶¹⁾.

1.2.2 Fisiopatología del dolor

La nocicepción es el proceso neural que implica la transducción y la transmisión de un estímulo nocivo al cerebro a través de una vía del dolor. El dolor es el resultado de una compleja interacción entre los sistemas de señalización, la modulación de los centros superiores y la percepción única del individuo.

El trauma y la inflamación que se producen tras un corte y la manipulación de los tejidos durante la cirugía, activa los nociceptores. El estímulo nociceptivo es convertido (transducción) en impulso eléctrico que se trasmite hasta la médula espinal a través de fibras primarias aferentes A δ y C. Las neuronas aferentes primarias hacen sinapsis con la segunda neurona aferente en el asta dorsal de la médula espinal, y trasmite el impulso hasta los centros superiores a través de la vía espinotálamica y de la espinorreticular contralateral, que son las dos principales vías ascendentes del dolor. Además hay otras muchas proyecciones que van al córtex cerebral y otros centros superiores. Los impulsos serán procesados a nivel cerebral y nos llevará a la experiencia del dolor.

1.2.2.1 Receptores del dolor y aferentes primarios

Hace más de 100 años, Sherrington propuso la existencia del nociceptor, es decir, neuronas sensoriales primarias que traducen estímulos nocivos en potenciales de acción ⁽⁶²⁾.

Nociceptores son los receptores sensoriales especializados responsables de la detección de estímulos nocivos (desagradables), transformando los estímulos en señales eléctricas, que son conducidas al sistema nervioso central. Son las terminaciones nerviosas libres de fibras aferentes primarias A δ y C. Están distribuidos por todo el cuerpo (piel, vísceras, músculos, articulaciones, meninges) y pueden ser estimulados por estímulos mecánicos, térmicos o químicos.

Hay dos tipos de nociceptores:

- Mecanorreceptores de alto umbral (HTM), que responden a deformaciones mecánicas.
- Nociceptores polimodales (PMN), que responden a una variedad de entradas que dañan los tejidos: iones hidrógeno (protones), 5-hidroxitriptamina (5-HT), citoquinas, bradiquinina, histamina, prostaglandinas, leucotrienos.

Estos mediadores inflamatorios bañan a los nociceptores, activándolos y sensibilizándolos (*Ilustración 9*).

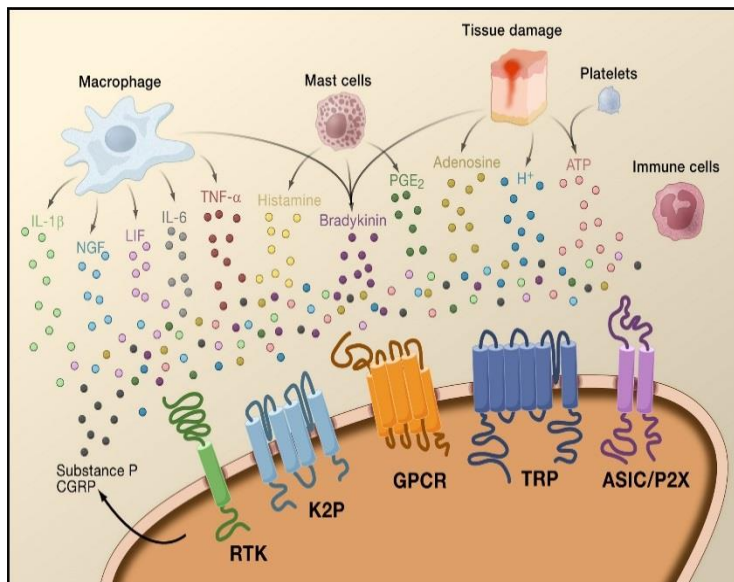


Ilustración 9. Mediadores periféricos de la inflamación

Tomado de Basbaum Al. et al. *Cellular y Molecular Mechanisms of Pain*.

Cell 2009; 139

Mediadores periféricos de la inflamación.

Los daños en el tejido conducen a la liberación de mediadores inflamatorios por nociceptores activados o por células no neuronales que residen dentro o infiltran en el área lesionada, incluyendo mastocitos, basófilos, plaquetas, macrófagos, neutrófilos, células endoteliales y fibroblastos. Esta "sopa inflamatoria" de las moléculas incluye serotonina, histamina, glutamato, ATP, adenosina, sustancia P, péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP), bradiquinina, eicosinoides, prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, endocannabinoides, factor de crecimiento nervioso (NGF) Factor de necrosis a (TNF - α), interleuquina - 1 \ beta (IL - 1 \ beta), proteasas extracelulares y protones.. Estos factores actúan directamente sobre el nociceptor uniéndose a uno o más receptores de la superficie celular, incluyendo receptores acoplados a proteína G (GPCR), canales TRP, canales iónicos sensibles a ácidos (ASIC), canales de potasio de dos poros (K2P) y receptor Tirosina quinasas (RTK), como se muestra en el terminal nociceptor periférico. Adaptado de Meyer et al. (2008).

Hay dos tipos principales de fibra: Aδ y C. Una comparación de las propiedades de estas fibras de dolor se muestra en la *Ilustración 10*.

Características de las fibras aferentes primarias			
Tipo de fibra	Fibras A β	A δ (finamente mielinizada)	C (Sin mielina)
Diámetro de la fibra	Grande	2-5 μm	<2 μm
Velocidad de conducción	> 40 m/seg	5-15 m/seg	0,5-2 m/seg
Distribución	Superficie corporal, músculos, articulaciones	Superficie corporal, músculos, articulaciones	La mayoría de los tejidos
Sensación de dolor	Toque ligero, no lesivo	Rápido, punzante, bien localizado	Lento, difuso, sordo, dolorido
Posición de la sinapsis dentro del asta dorsal de la médula espinal	Lámina I y V	Lámina I y V	Lamina II (sustancia gelatinosa)

Ilustración 10. Características fibras aferentes primarias

Asta dorsal de la médula espinal

Estas fibras nerviosas aferentes primarias tienen cuerpos celulares en los ganglios de la raíz dorsal o ganglio del trigémino y terminan en el asta dorsal de la médula espinal (*Ilustración 12*).

El asta dorsal se puede dividir histológicamente en diez capas llamadas láminas de Rexed ⁽⁶³⁾ (*Ilustración 11*). Las fibras A δ y C transmiten información a neuronas nociceptivas específicas en láminas I y II, además de proyecciones a otras láminas.

La lámina II también se conoce como la sustancia gelatinosa y se extiende desde el núcleo del trigémino en la médula, hasta el “filum terminale”, en el extremo caudal de la médula espinal. Las fibras C terminan en la lámina II y las fibras A δ terminan en las láminas I y V.

Las fibras de A β (tacto ligero y vibración) entran en el cordón medial del asta dorsal y pasan sin sinapsis a las columnas dorsales. Dan ramas colaterales al asta dorsal que

terminan en varias láminas (III-V). También sinapsan directamente con terminales de fibras C no mielinizadas en la lámina II. Las láminas II y V son áreas importantes para la modulación y localización del dolor.

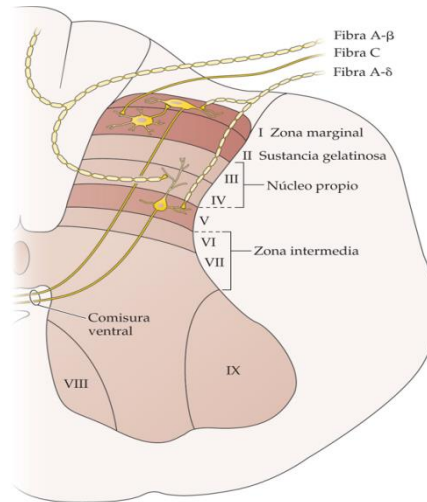


Ilustración 11. Láminas de Rexed

Tomada de Martín JH: Neuroanatomía Texto y Atlas 4ª Ed. (2012)

Las interacciones complejas ocurren en el asta dorsal entre las neuronas aferentes, las interneuronas y las vías moduladoras descendentes. Estas interacciones determinan la actividad de las neuronas aferentes secundarias.

Las terminales aferentes primarias liberan una serie de neurotransmisores excitatorios incluyendo glutamato y sustancia P. La glicina y el ácido gamma-aminobutírico (GABA) son neurotransmisores importantes que actúan en interneuronas inhibitoras.

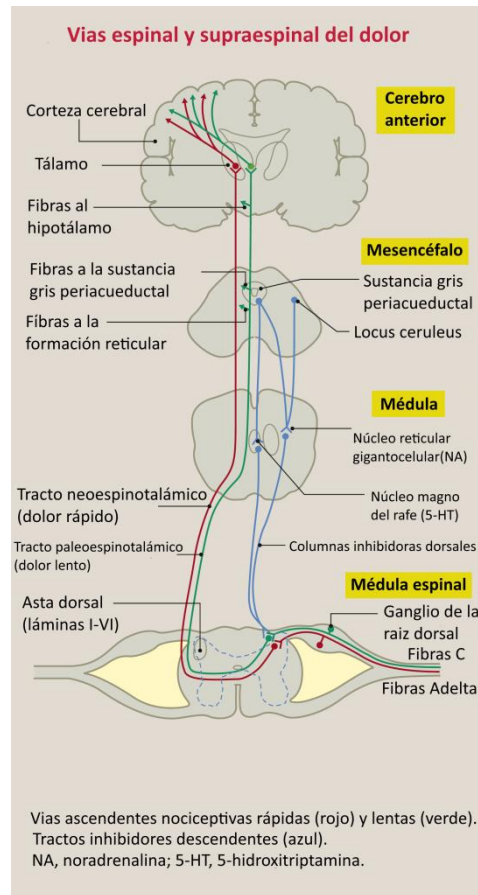


Ilustración 12. Vías nerviosas

Tomada de Steeds: Surgery (2016) 34:2

A nivel de la médula espinal, el paso de la información del dolor desde la periferia hacia las áreas centrales es controlado por un número de mecanismos que modulan las señales de dolor:

- Control inhibitorio por centros superiores.
- Actividad de las fibras A β colaterales.
- Modulación segmentaria (espinal) por una variedad de mecanismos, que incluyen sistemas endógenos de opiáceos y cannabinoides, aminoácidos inhibidores, por ejemplo ácido gamma-aminobutírico (GABA), galanina, colecistoquinina y óxido nítrico (*Ilustración 13*).

Sustancias químicas implicadas en la transmisión del dolor		
Clase	Sustancia química	Comentarios
Aminas	Noradrenalina, 5-HT (Serotonina)	Involucradas con la modulación descendente del dolor
Péptidos opioides endógenos	Enkefalinas, β -Endorfina	Producidos en el cuerpo celular y transportado a la terminal nerviosa Extendidos en SNC, pero especialmente en sitios asociados con dolor Vinculados a receptores opioides con efecto inhibitor
Péptidos no opioides	Sustancia P, Galanina, Colecistoquinina y otros	Especialmente en GRD de fibras C. Asociado con la inflamación Involucrado con antinocicepción. Ocurre en GRD, asta dorsal y tracto espinal. Puede estar involucrado con dolor visceral. Se agotan en lesiones nerviosas
Aminoácidos excitadores	Glutamato	Actúan sobre los receptores NMDA y no NMDA. Participan en el desarrollo, la memoria y la plasticidad neuronal
Aminoácidos inhibidores	GABA, Glicina	Regulan el comportamiento asociado con estímulos no nocivos
Otros	Cannabinoides, Óxido Nítrico	Los receptores CB1 en SC y en las neuronas aferentes primarias involucradas en la antinocicepción. En neuronas sensoriales y asta dorsal Participan en la sensibilización periférica y central Relacionado con la actividad de NMDA
SNC, sistema nervioso central; GRD, Ganglio de la raíz dorsal; NA, noradrenalina; NMDA, N-metil-D-aspartato; 5-HT, 5-hidroxitriptamina; GABA, g-aminobutírico ácido		

Ilustración 13. Sustancias implicadas en transmisión del dolor

Los dos primeros mecanismos anteriores actúan para "cerrar la puerta de entrada" en la transmisión anterógrada de la actividad de la fibra C.

La "teoría del control de la puerta de entrada" del dolor (*Ilustración 14*) fue propuesta por Melzack y Wall en 1965 para describir un proceso de modulación del dolor inhibitorio a nivel de la médula espinal ⁽⁶⁴⁾.

Al activar las fibras A β con estímulos táctiles, no nocivos, se activan las interneuronas inhibitoras en el asta dorsal que conducen a la inhibición de las señales de dolor

transmitidas a través de las fibras C. La estimulación eléctrica transcutánea del nervio (TENS) se basa en la teoría del control de la puerta.

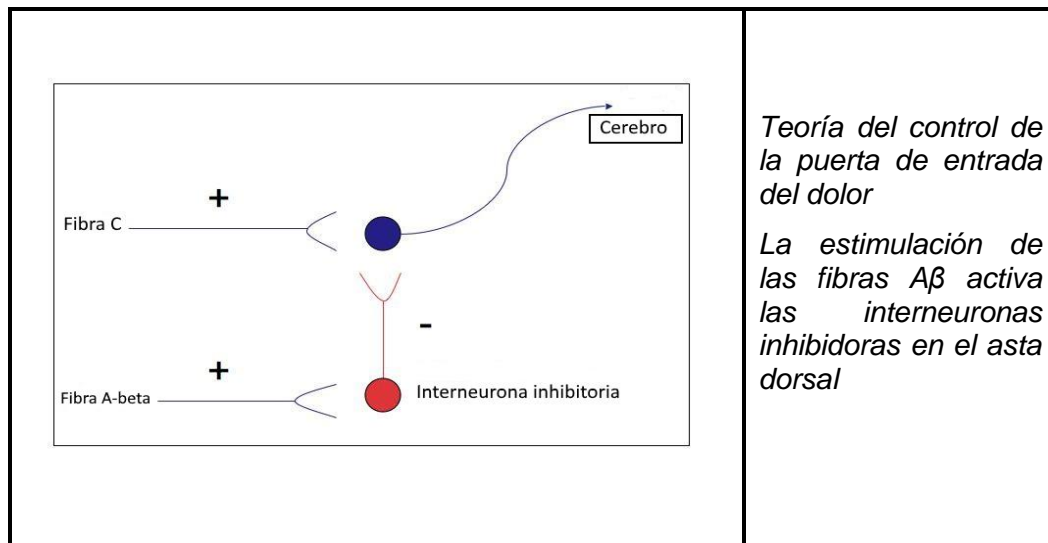


Ilustración 14. Teoría de la puerta de entrada

1.2.2.2 Vías ascendentes

Las neuronas de segundo orden ascienden a los centros superiores a través de los tractos espinotalámicos y espinoreticulares contralaterales, que se encuentran en la sustancia blanca anterolateral de la médula espinal (*Ilustración 15*).

- El tracto espinotalámico: las neuronas aferentes secundarias se decusan dentro de unos pocos segmentos al nivel de entrada en la médula espinal y ascienden en el tracto espinotalámico contralateral hasta los núcleos dentro del tálamo. Las neuronas de tercer orden ascienden entonces para terminar en la corteza somatosensorial. También hay proyecciones a la materia gris periacueductal (PAG). El tracto espinotalámico transmite señales que son importantes para la localización del dolor.
- El tracto espinoreticular: las fibras también decusan y ascienden al cordón contralateral para alcanzar la formación reticular del tronco encefálico, antes de

proyectarse al tálamo y al hipotálamo. Hay muchas más proyecciones a la corteza. Esta vía está involucrada en los aspectos emocionales del dolor.

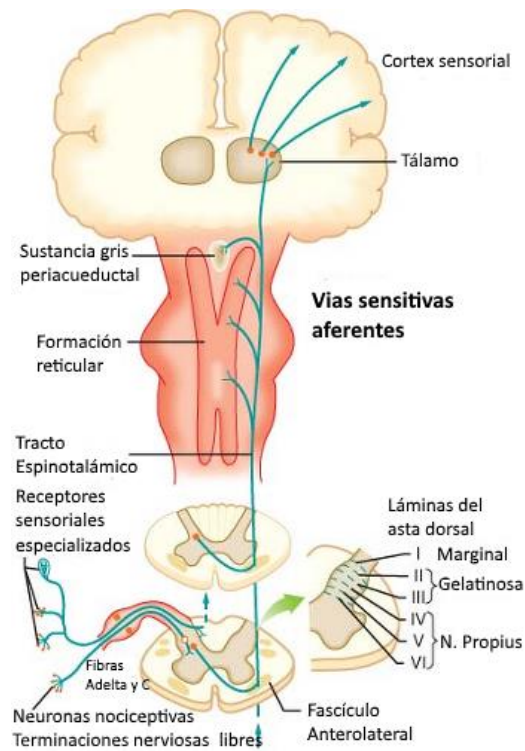


Ilustración 15. Vías sensitivas aferentes

Tomada de Clinical Anesthesia. Barash 2013.

Las propiedades de estos tractos se destacan en la *Ilustración 16*.

Propiedades de los tractos espinotalámico y espinorreticular		
Tracto espinotalámico		Tracto espinorreticular
Evolucionó más recientemente		Más antigua filogenéticamente
Contiene axones de neuronas en las láminas I y V (donde terminan las fibras A δ)		Se origina desde células más profundas de la materia gris, incluyendo la lámina V
Tracto lateral	Tracto medial	
<i>Neoespinotalámico</i>	<i>Paleoespinotalámico</i>	
Proyecta al núcleo ventral posterior lateral del tálamo, luego al giro postcentral	Proyecta a vía medial del tálamo	Proyecta al tálamo e hipotálamo vía núcleos de formación reticular del tronco encefálico. Algunas fibras proyectan difusamente a la corteza cerebral
Los axones son somatotópicamente ordenados (los elementos caudales son más laterales)		Poca organización somatotópica
Envía ramas colaterales a la sustancia gris periacueductal (PAG) en el mesencéfalo		
Participa en el aspecto sensorial-discriminativo del dolor	Participa en la parte autonómica y afectiva del dolor	Involucrado en la percepción del dolor difuso y emocionalmente perturbador

Ilustración 16. Propiedades tractos espinotalámico y espinorreticular

El cerebro

El tálamo es el área clave para procesar la información somatosensorial. Los axones que viajan en los tractos lateral y medial espinotalámicos terminan en sus respectivos núcleos medial y lateral y desde aquí las neuronas se proyectan a las cortezas somatosensoriales primarias y secundarias, la ínsula, la corteza cingulada anterior y la corteza prefrontal. La corteza somatosensorial es importante para la localización del dolor. Estas áreas juegan varios papeles en la percepción del dolor y también

interactúan con otras áreas del cerebro, por ejemplo el cerebelo y los ganglios basales (que son áreas más conocidas por estar asociadas con la función motora más que con el dolor).

1.2.2.3 Vías descendentes

Estas vías tienen un papel en la modulación del dolor. Dos áreas importantes del tronco encefálico están implicadas en la reducción del dolor: la sustancia gris periacuaeductal (SGPA) y el núcleo rafe magno (NRM) (*Ilustración 17*).

La estimulación eléctrica de la SGPA produce una analgesia profunda y la inyección de morfina tiene un efecto analgésico mucho mayor que las inyecciones en cualquier otra parte del sistema nervioso central.

Existe un segundo sistema descendente de neuronas que contienen serotonina. Los cuerpos celulares de estas neuronas se localizan en los núcleos del rafe (NRM) de la médula y, como las neuronas que contienen noradrenalina, los axones sinapsan en las células de la lámina II. La estimulación de los núcleos del rafe produce una potente analgesia y se cree que la serotonina liberada por esta estimulación activa inhibidores de las interneuronas incluso más potentes que la noradrenalina y por lo tanto bloquea la transmisión del dolor.

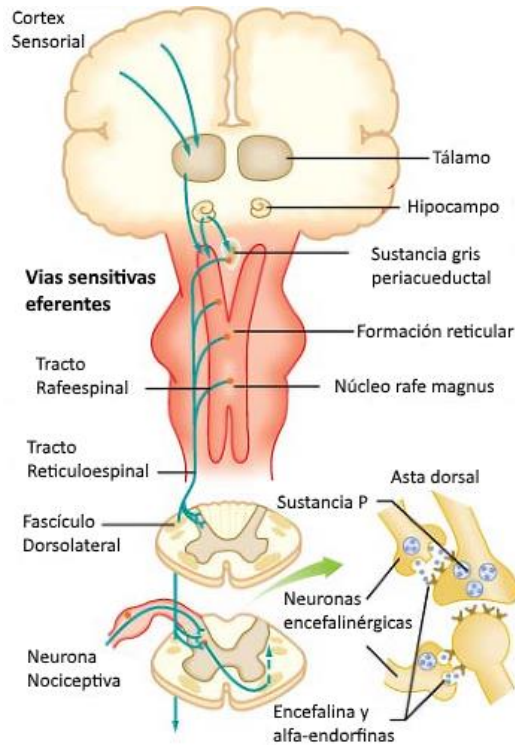


Ilustración 17. Vías sensitivas eferentes

Tomada de Clinical Anesthesia. Barash 2013.

Noradrenalina y 5-HT son los neurotransmisores claves implicados en la inhibición descendente.

Las neuronas del tronco cerebral pueden controlar la transmisión nociceptiva mediante:

- Acción directa sobre las células del asta dorsal.
- Inhibición de las neuronas excitatorias del asta dorsal.
- Estimulación de neuronas inhibitoras.

Dolor visceral

Este es el dolor que surge de los órganos internos. Las fibras que transmiten el dolor de los nociceptores viscerales son las fibras A δ y C y viajan con aferentes autonómicos. Las vías del dolor visceral se comparten con las vías somáticas en los mismos tramos ascendentes de la médula espinal. El dolor

visceral también difiere del dolor somático en que a menudo es de tipo cólico y se acompaña de alteraciones autonómicas.

En contraste con el dolor somático, que se debe a estímulos tales como quemaduras o aplastamiento, el dolor visceral es provocado por distensión o contracción del músculo liso, estiramiento de la cápsula que rodea un órgano, isquemia y necrosis o irritación por productos químicos producidos durante procesos inflamatorios. El dolor referido es el dolor experimentado en un lugar distante de la fuente del dolor. Se debe a la convergencia de diferentes fibras aferentes sobre las mismas neuronas del asta dorsal de la médula espinal. Por ejemplo, el dolor en el hombro se puede sentir debido a la irritación diafragmática que se produce después de la cirugía laparoscópica que puede distender el diafragma.

Sensibilización central

Cambios ocurren en el asta dorsal de la médula espinal después de una lesión nerviosa. La estimulación nociva repetitiva de las fibras C sin mielina puede dar lugar a la descarga prolongada de las células del asta dorsal. Este fenómeno, denominado "wind-up", es un aumento progresivo del número de potenciales de acción provocados por estímulo que se produce en las neuronas del asta dorsal.

Dentro del cuerno dorsal hay una reducción en la inhibición local por los neurotransmisores GABA y glicina y evidencia de muerte excitotóxica de interneuronas inhibitoras. Este proceso implica cambios neuroquímicos mediados vía N-metil-D-aspartato (NMDA), neuroquininas y óxido nítrico. El resultado de todos estos cambios es que el umbral sensorial para la señalización del dolor se reduce y hay propagación del campo receptivo.

1.2.3 Dolor postoperatorio

El dolor postoperatorio agudo continúa como dolor persistente en el 10-50% de los individuos después de operaciones comunes, tales como reparación de la hernia inguinal, cirugía mamaria y torácica, amputación de la pierna y cirugía de bypass coronario. Dado que el dolor crónico puede ser severo en aproximadamente 2-10% de estos pacientes, el dolor posquirúrgico persistente representa un problema clínico mayor, en gran medida no reconocido. El dolor neuropático iatrogénico es probablemente la causa más importante de dolor posquirúrgico a largo plazo. En consecuencia, se deben aplicar técnicas quirúrgicas que eviten daño nervioso siempre que sea posible.

A pesar de nuestra capacidad de controlar el dolor durante e inmediatamente después de la cirugía con agentes anestésicos locales, opiáceos e inhibidores de la ciclooxigenasa (COX), el dolor que persiste después de que la herida quirúrgica haya curado es un problema clínico mayor, y a veces no reconocido.

Aunque el dolor es una experiencia sensorial psicológica, es causado por varios factores, por ejemplo, dolor nociceptivo, inflamatorio y neuropático.

El dolor **nociceptivo** es el dolor que resulta de la activación de las neuronas sensoriales periféricas (nociceptoras) de alto umbral por intensos estímulos mecánicos, químicos o térmicos nocivos. Este dolor es el dolor que resulta, por ejemplo de una hoja de bisturí cortando la piel. Señala la presencia, la localización, la intensidad y la duración de un estímulo nocivo y se atenúa una vez que se elimina la fuerza periférica.

El dolor **inflamatorio** es la mayor sensibilidad al dolor que se produce en respuesta a la lesión tisular y a la inflamación. Es el resultado de la liberación de mediadores inflamatorios sensibilizantes que conducen a una reducción del umbral de los nociceptores que inervan el tejido inflamado (sensibilización periférica). Como

consecuencia de un aumento de la excitabilidad de las neuronas en el sistema nervioso central (sensibilización central), el dolor inflamatorio también se asocia con respuestas exageradas a las entradas sensoriales normales. Estos fenómenos, aunque evocados en cuestión de minutos, pueden durar más que la lesión tisular precipitante durante varias horas o días. Sin embargo, los cambios son generalmente reversibles y la sensibilidad normal del sistema es finalmente restaurada. El dolor inflamatorio es el dolor que, en ausencia de cualquier daño nervioso periférico, impulsa dolor agudo postoperatorio hasta que la herida quirúrgica se ha curado. Sin embargo, si el foco de la inflamación persiste, también lo será el dolor.

Finalmente, el dolor **neuropático**, que es el dolor que surge después de la lesión de los nervios o de los sistemas de transmisión sensorial en la médula espinal y el cerebro. Una característica clave del dolor neuropático es la combinación de pérdida sensorial con hipersensibilidad paradójica. Daño al sistema de transmisión aferente provoca la pérdida parcial o total de la entrada al sistema nervioso, conduciendo a fenómenos sensoriales negativos, tales como pérdida de tacto o temperatura o presión.

La lesión nerviosa es el punto de partida para los cambios reactivos que se extienden centralmente para producir una función neural anormal. Además de la pérdida sensorial, que es una respuesta universal al daño nervioso, puede haber algunos individuos que desarrollen los llamados fenómenos positivos, incluyendo dolor espontáneo, disestesia e hipersensibilidad, incluyendo alodinia (el dolor es evocado por estímulos inocuos tales como tacto ligero o presión suave al tejido profundo), hiperalgesia (respuesta exagerada o amplificada a un estímulo nocivo) e hiperpatía (síndrome doloroso caracterizado por una reacción dolorosa anormal a estímulos, en particular si es repetitivo, así como un umbral aumentado al dolor; la persona experimenta el estímulo de modo inicial como menos intenso, pero al persistir o

repetirse siente un dolor intensísimo ,explosivo). La hipersensibilidad localizada dentro y más allá del territorio de inervación del nervio dañado puede enmascarar la pérdida sensorial.

En el período postoperatorio inmediato, con activación directa de nociceptores, inflamación y, en algunos casos, lesión de los nervios, el cuadro clínico está dominado por el dolor espontáneo irruptivo y en reposo y, referido al sitio de la cirugía y a los tejidos circundantes.

El movimiento o el contacto del sitio de la herida, la respiración, la tos y la motilidad gastrointestinal pueden provocar irrupciones de dolor. La hipersensibilidad provocada por estímulo está presente tanto en el área lesionada como en el tejido circundante no lesionado. La mayoría de los pacientes responden bien a los opiáceos y a los inhibidores COX. Si los nervios resultan lesionados durante la cirugía, el componente neuropático del dolor puede desarrollarse inmediatamente y luego persistir en ausencia de cualquier estímulo periférico nocivo o inflamación periférica en curso. Este dolor, una vez establecido, es probable que sea resistente a los inhibidores de la COX.

1.2.4 Repercusiones del dolor postoperatorio

El dolor en el paciente quirúrgico está inevitablemente relacionado con la lesión tisular que se produce durante el acto quirúrgico, y junto con otros factores va a desencadenar respuestas como la inflamatoria, endocrinometabólica (eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal), inmunológica, etc.

En la tabla siguiente (*Ilustración 18*) se muestran las principales repercusiones fisiológicas del dolor postoperatorio cuando éste es manejado de forma subóptima ⁽⁶⁶⁾.

Complicaciones del tratamiento subóptimo del dolor postoperatorio	
Cardiovascular	Taquicardia, hipertensión, aumento de la contractilidad miocárdica, aumento de consumo de oxígeno, aumento de las resistencias vasculares periféricas, hipercoagulabilidad, estasis venoso y aumento del riesgo de trombosis venosa profunda y tromboembolismo.
Respiratorio	Atelectasia, disminución de la tos, retención del esputo, neumonía, hipoventilación, hipoxemia, etc.
Gastrointestinal	Disminución de la motilidad gástrica e intestinal, aumento del tono del músculo liso del esfínter pilórico, íleo, etc.
Genitourinario	Aumento del tono del esfínter urinario, inhibición refleja del tono de la vejiga urinaria y retención urinaria secundaria.
Neuroendocrino/metabólico	Aumento la secreción de hormonas catabólicas (cortisol, glucagón, hormona de crecimiento y catecolaminas), inhibición de las hormonas anabólicas (como insulina y testosterona). Hiperglucemia, balance de nitrógeno negativo. Aumento de gluconeogénesis, glucogenólisis, proteólisis, y lipólisis. Además hay una alteración de la inmunocompetencia secundaria a la disminución de la síntesis de inmunoglobulinas y una alteración de la fagocitosis, lo que puede reducir la resistencia a la infección.
Musculoesquelético	En un estado de catabolismo prolongado, la excesiva pérdida de proteínas conducirá a una pérdida de masa muscular y fatiga, que junto con la limitación del movimiento por el dolor puede producir un retraso en la recuperación del funcionamiento normal de músculo y un retraso en la recuperación.
Sistema Nervioso central	Posibilidad de dolor crónico debido a la sensibilización central
Psicológico	La ansiedad, potencia el estímulo nociceptivo exacerbando así el dolor y estableciendo una relación en ambos sentidos (el dolor provoca ansiedad que aumenta el dolor). Se ha demostrado la asociación entre la presencia de altos niveles de dolor y el desarrollo de episodios de delirio en pacientes ancianos.

Ilustración 18. Complicaciones del tratamiento subóptimo del dolor

Como consecuencia, un tratamiento del dolor agudo postoperatorio ayuda a evitar dichos riesgos. Es muy importante que los pacientes que se someten a una cirugía

reciban un tratamiento adecuado para el dolor, ya que un tratamiento insuficiente del dolor postoperatorio no es solo una de las tres causas médicas más frecuentes de retraso en el alta ⁽⁶⁷⁾, sino que también puede causar complicaciones médicas graves ⁽⁶⁸⁾.

Aun así, la literatura refleja que el tratamiento del dolor postoperatorio ha mejorado poco en los pacientes y sigue sin ser el adecuado ⁽⁶⁹⁾.

Los pacientes con mayor riesgo de presentar complicaciones por un mal control del dolor agudo son los pacientes muy jóvenes, los de edad avanzada o los que tienen enfermedades médicas concurrentes y los que se someten a cirugía mayor ⁽⁷⁰⁾.

Clásicamente se ha considerado que el tipo de intervención, la localización de la cirugía, la técnica y el grado de manipulación quirúrgica, han sido los factores a los que siempre se les ha dado mayor importancia en relación con la intensidad y la duración del dolor postoperatorio ⁽⁷¹⁾.

Los antecedentes de dolor preoperatorio, de dolor crónico y de baja tolerancia al dolor son factores predictivos importantes del dolor postoperatorio y, además la intensidad del dolor crónico preoperatorio se correlaciona con más dolor postoperatorio severo.

Otros factores que se han relacionado con el dolor severo postoperatorio han sido las dosis altas de opiáceos intraoperatorias, el uso de la técnica anestésica general, y la utilización de fármacos analgésicos preoperatorios ^(72,73).

1.2.5 Evaluación del dolor

Desde ya hace décadas distintas organizaciones sanitarias como la Organización Mundial de la Salud (OMS) o como la *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ), la *Veterans Hospital Administration* (VHA), etc. incidieron en sus recomendaciones sobre la valoración del dolor como un factor importante en el tratamiento del dolor, al que consideran como la quinta constante vital ⁽⁷⁴⁾.

En el año 2001, la *Joint Commission on Accreditation of Health Care Organizations* (JCAHO), una organización independiente sin fines de lucro, que es la responsable de acreditar a los centros sanitarios en Estados Unidos (EEUU), elaboró unos estándares para el control del dolor. Uno de ellos fue la evaluación del dolor para todos los pacientes estableciendo, también, la evaluación del dolor como la quinta constante vital. Se consideró el alivio del dolor como un derecho de los pacientes y un indicador de calidad dentro de los cuidados médicos de los pacientes. Todo ello ayudaría a conseguir una mejoría del control del dolor agudo ⁽⁷⁵⁾. La valoración del dolor debe realizarse de forma regular y repetida, así como la evaluación de la eficacia de los tratamientos analgésicos administrados a los pacientes ⁽⁷⁶⁾. En el postoperatorio la valoración del dolor debe realizarse en reposo y en movimiento (tos, movimiento de la zona afectada). La valoración del dolor en reposo nos da información sobre el confort, y la valoración del dolor con el movimiento nos puede orientar si la analgesia es adecuada para la función o recuperación que deseamos, y del riesgo de complicaciones postoperatorias ^(77,78).

Como podemos deducir de la definición de dolor, la evaluación de su intensidad va a ser compleja, porque existen diferentes componentes que van a influir en la percepción del dolor por el paciente. Se ha observado que no hay una buena correlación entre la intensidad del dolor que refiere el paciente y la valoración objetiva realizada por otros observadores, por lo que se recomienda que el paciente realice su propia autoevaluación.

Los instrumentos utilizados habitualmente para la valoración clínica de la intensidad del dolor son diferentes escalas. Estas tienen que cumplir una serie de características para ser aceptadas, como son: aplicabilidad (facilidad de uso), fiabilidad (reproducibilidad y precisión), validez (el instrumento mide lo que realmente nos proponemos medir), versatilidad (capacidad de adaptación y aplicación fácil y rápida al

mayor número de personas de características diferentes), idoneidad (las escalas de valoración deben ser apropiadas para cada paciente según su desarrollo físico, psíquico emocional y cognitivo). Sin embargo, tenemos que tener en cuenta que ninguna de ellas será un estándar en todas las aplicaciones ^(79,80).

1.2.5.1 Escalas de autoevaluación

Las escalas de autoevaluación se clasifican en unidimensionales o multidimensionales según el número de aspectos o facetas que miden.

1.2.5.1.1 Escalas unidimensionales

Las escalas de evaluación del dolor unidimensionales son instrumentos que se utilizan principalmente para una valoración rápida y una cuantificación objetiva del dolor, y están aceptadas para la valoración de la intensidad del dolor postoperatorio en el paciente quirúrgico.

- *Escalas categóricas.* Las escalas categóricas utilizan palabras para describir la magnitud del dolor. El ejemplo más común es la escala verbal descriptiva (EVD) que habitualmente utiliza de cuatro a seis adjetivos que describen incrementos del nivel de la intensidad del dolor (por ejemplo ninguno, ligero, moderado, severo o insoportable). Las escalas categóricas tienen la ventaja de ser rápidas y simples y pueden ser útiles en el anciano, o pacientes con trastornos visuales y en algunos niños. Sin embargo, son menos precisas y sensibles, que la escala visual analógica (EVA) para medir los resultados del tratamiento ^(70,81). Aunque algunos autores observaron una buena correlación entre la escala verbal de cinco categorías con la escala analógica visual (EVA), trabajos más recientes no observan una buena correlación con la escala EVA ni con las escalas numéricas.

- *Escalas numéricas (EN)*. Hay dos tipos de escalas numéricas (EN), la escrita y la verbal. La escala numérica escrita (ENE) tiene 11 puntos, y es una línea marcada con los números de 0 al 10 en cada uno de sus extremos, donde el 0 indica ningún dolor y el 10 el peor dolor imaginable (*Ilustración 19*). En la escala numérica verbal (ENV), sólo se utiliza una frase tal como: “sobre una escala de 0 a 10, donde 0 significa ningún dolor y 10 el peor dolor que se pueda imaginar, ¿Dónde calificaría el dolor que está experimentando ahora mismo?” ⁽⁷⁷⁾. Un valor de 4 o superior se utiliza frecuentemente como el límite para realizar una intervención clínica ⁽⁸²⁾. Estas escalas se consideran sensibles para detectar los cambios de la intensidad del dolor tras un tratamiento y son útiles para la valoración del dolor en reposo y en movimiento así como en pacientes jóvenes y ancianos. Las escalas verbales numéricas se prefieren frecuentemente porque son fáciles de aplicar, dan resultados consistentes y se correlaciona bien con la EVA ⁽⁸³⁾. Se ha visto que el recuerdo de la intensidad del dolor de las últimas 24 horas cuando se utiliza la escala numérica verbal es un buen indicador de dolor promedio experimentado por el paciente durante ese tiempo.

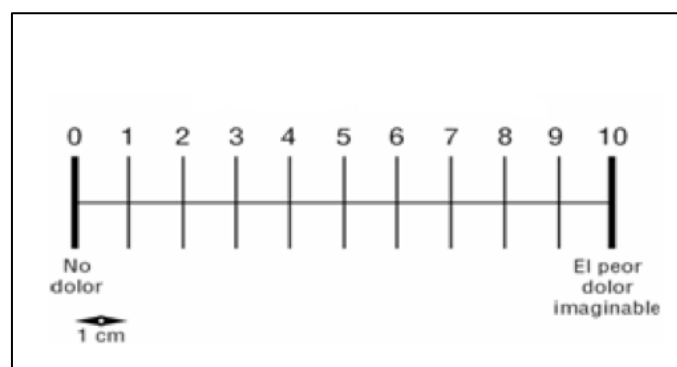


Ilustración 19. Escala numérica escrita (ENE)

- *Escala Visual Analógica (EVA)*. La escala EVA es una línea de 10 cm, sin marcas de graduación. En el extremo izquierdo consta “nada de dolor” y en el

extremo derecho “el peor dolor imaginable”, y el paciente tiene que marcar una línea con un lápiz en el punto que corresponde con la intensidad de su dolor, la longitud de la línea desde el final identificado como no dolor hasta la marca realizada por el paciente se mide por el observador y se registra en milímetros (*Ilustración 20*).

Fue ideada por Scott Huskinson en 1976 y es el método de elección empleado en muchos centros dedicados al manejo del dolor.

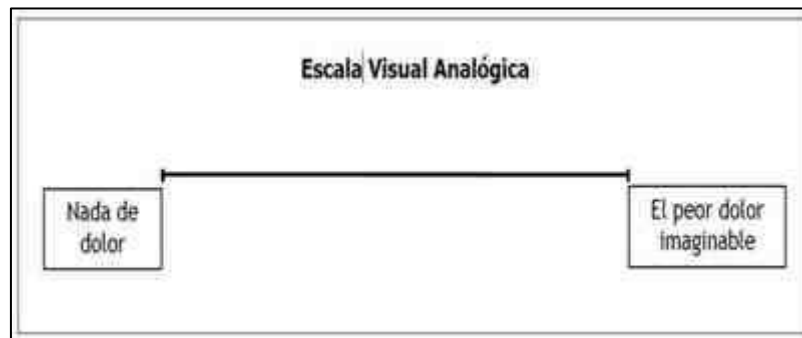


Ilustración 20. Escala visual analógica (EVA)

Su principal ventaja estriba en el hecho de que no contiene números o palabras descriptivas. El paciente sólo tiene que marcar en la línea el lugar que se corresponde con la intensidad de su dolor.

La falta de señales descriptivas puede confundir a pacientes muy jóvenes y ancianos. Otra limitación es la asunción del dolor como experiencia unidimensional; aunque la intensidad es un factor muy importante del dolor, parece claro que el concepto de dolor engloba una serie de sensaciones que no pueden ser recogidas bajo una escala que se modifica exclusivamente por la intensidad. Esta escala tiene un alto grado de sensibilidad, y puede detectar ligeros cambios de intensidad del dolor.



Ilustración 21. Escala de dolor de expresión facial

- *Escalas de dolor de expresión facial (Ilustración 21).* En pediatría, una de las escalas más utilizada es la escala de dolor de Wong-Baker (de caras). Se ha realizado una versión revisada, más actualizada de esta escala, en la que aparecen seis imágenes de caras representadas de forma horizontal, cada cara refleja la intensidad del dolor, las imágenes de las caras son menos infantiles comparada con la de Wong-Baker, y no aparecen lágrimas en la última imagen. Recientemente se ha evaluado la utilidad de estas escalas en pacientes adultos, especialmente en pacientes con alteraciones verbales, cognitivas o con barreras de idioma. En estos casos el evaluador tiene que seleccionar la cara que mejor se correlaciona con la expresión facial observada del paciente.

1.2.5.1.2 Impacto funcional del dolor agudo

La escala de actividad funcional (EAF) es una escala categórica de tres niveles. El objetivo fundamental es determinar la limitación que produce el dolor al paciente para realizar una actividad que se considere necesaria (deambulación, girarse en la cama). Se solicita al paciente que realice dicha actividad, y se consideran tres grados de limitación: ninguna (el paciente es capaz de realizar la actividad sin limitación por

dolor), leve (el paciente es capaz de realizar la actividad, pero presenta dolor moderado a severo al realizarla), y significativa (si el paciente es incapaz de completar la actividad por el dolor, o por efectos secundarios relacionados con el tratamiento, independientemente de las puntuaciones de intensidad del dolor).

1.2.5.1.3 Escalas multidimensionales de dolor

Las escalas multidimensionales proporcionan más información sobre las características del dolor y su impacto en el individuo. Entre ellas tenemos: la *Brief Pain Inventory*, que valora la intensidad del dolor y la discapacidad asociada, y el *Cuestionario de Dolor de McGill*, que evalúa dimensiones sensoriales y afectivas del dolor. Sin embargo estas escalas son más complejas y requieren más tiempo para su realización, por lo que no se utilizan en la práctica clínica diaria, y se utilizan sobre todo en los proyectos de investigación ^(70,74).

1.3 FARMACOLOGÍA

1.3.1 Opiáceos

1.3.1.1 Aspectos básicos

Los opiáceos son los fármacos con mayor eficacia analgésica de cuantos se conocen. Ello es debido a que es un grupo de fármacos que se caracteriza por poseer afinidad selectiva por los receptores opioides ⁽⁸⁴⁾.

El principal fármaco de este grupo es la morfina, alcaloide pentacíclico existente en el opio (*Ilustración 22*).

El opio, fuente de la morfina, se obtiene de la adormidera o amapola (*Papaver somniferum*). Fue aislado por primera vez en 1803 por Sertürner. Después de una incisión, la cápsula de la planta excreta una sustancia blanca que se convierte en una

goma parda, que corresponde al opio crudo. El opio contiene muchos alcaloides, de los cuales el principal es la morfina, presente en una concentración de casi 10%.

Se suelen utilizar de forma indistinta los términos opiáceo y opioide. En sentido estricto, opiáceo se refiere específicamente a los productos obtenidos del opio y, por extensión, a los productos químicos derivados de la morfina; el término opioide abarca cualquier sustancia endógena o exógena con afinidad por receptores opioides y que interactúan con ellos de manera específica.

La morfina es la reina de la terapia con opioides y, hasta hace poco, ha sido el opioide utilizado con mayor frecuencia en todo el mundo. Está disponible en una amplia serie de preparaciones a través de múltiples vías de administración, incluyendo preparaciones de liberación inmediata y de liberación sostenida en forma de jarabe, suspensión, tabletas y cápsulas, además de las presentaciones para uso epidural e intratecal.

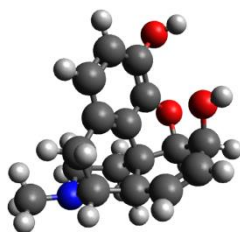


Ilustración 22. Molécula de morfina

Receptores de opiáceos

En 1973, tres equipos independientes de investigadores describieron la presencia de sitios de unión de los opiáceos en el sistema nervioso mediante ensayos de unión de fármacos marcados con isótopos radiactivos ⁽⁸⁵⁾. A partir de estos experimentos farmacológicos, se postuló la existencia de tres tipos de receptores opioides que se denominaron con la inicial griega del fármaco opiáceo prototipo de cada familia: son

los receptores mu, delta y kappa (μ , δ y κ). Posteriormente se encontraron otros receptores opioides ⁽⁸⁶⁾. Los receptores opioides pertenecen a la familia de receptores acoplados a la proteína G inhibiendo la actividad de la adenilciclase; están asociados también a canales iónicos aumentando el flujo postsináptico de potasio (K^+) o la reducción del flujo de entrada presináptico de calcio (Ca^{2+}), impidiendo la descarga neuronal y la liberación de neurotransmisores. Éste es el mecanismo fundamental por el cual producen analgesia los opioides exógenos o endógenos ⁽⁸⁷⁾.

Los fármacos opioides se dividen en:

- Agonistas puros: se comportan como agonistas muy preferentes y, en ocasiones, selectivos sobre receptores μ , mostrando la máxima actividad intrínseca. Pertenecen a este grupo: morfina, heroína, oxicodona, petidina, metadona, fentanilo, remifentanilo y sufentanilo.
- Agonistas-antagonistas mixtos: actúan sobre más de un tipo de receptor opioide, concretamente el μ y el κ . Sobre el κ se comportan como agonistas mientras que sobre el μ lo hacen como agonistas parciales o incluso como antagonistas. Estos fármacos serán analgésicos pero, en función de su actividad intrínseca sobre receptores, también pueden deprimir la respiración. En presencia de un agonista puro (μ) se comportarán como antagonistas, tanto más cuanto menor sea su actividad intrínseca sobre el receptor μ . Pertenecen a este grupo nalorfina, pentazocina, butorfanol y nalbufina.
- Agonistas parciales: actúan selectivamente sobre receptores μ , pero con actividad intrínseca inferior a la de los agonistas puros, de ahí que en presencia de un agonista puro puedan comportarse también como antagonistas. Pertenece a este grupo la buprenorfina.

- Antagonistas puros: tienen afinidad por los tres tipos de receptores opioides, pero carecen de actividad intrínseca. Pertenecen a este grupo la naloxona y la naltrexona.

Acciones farmacológicas de los opiáceos

1. Efectos en el sistema nervioso central

Los principales efectos de los analgésicos opioides con afinidad por receptores μ ocurren en el SNC; los más importantes incluyen analgesia, euforia, sedación y depresión respiratoria. Con el uso repetido se presenta un elevado grado de tolerancia a todos esos efectos.

- a) *Analgesia*. El dolor tiene componentes sensorial y afectivo (emocional). Los analgésicos opioides son únicos porque pueden disminuir ambos aspectos de la experiencia dolorosa, en especial el afectivo. A diferencia de los fármacos analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos, carecen de efecto significativo sobre los aspectos emocionales del dolor.
- b) *Euforia*. Por lo general los pacientes o los usuarios de fármacos intravenosos que reciben morfina por esa vía experimentan una sensación de flotación placentera con menor ansiedad y estrés. Sin embargo, a veces ocurre disforia, un estado desagradable caracterizado por inquietud y malestar general.
- c) *Sedación*. La somnolencia y la confusión mental son efectos comunes de los opioides. Hay poca o ninguna amnesia. El sueño es inducido por opioides, que es más común en individuos de edad avanzada que en los jóvenes saludables. Por lo general, el paciente puede ser despertado de su sueño con facilidad. Sin embargo, la combinación de morfina y otros fármacos depresores centrales, como los sedantes-hipnóticos, pueden causar un sueño muy profundo. Ocurre sedación notoria, más a menudo con compuestos que tienen relación estrecha con derivados del fenantreno y con menor frecuencia con fármacos sintéticos, como la

meperidina y el fentanilo. Con dosis analgésicas estándar la morfina (un derivado fenantrénico) altera los patrones del sueño normal de movimientos oculares rápidos (REM) y el no-REM. Ese efecto de alteración probablemente es característico de todos los opioides. A diferencia de los seres humanos, en varias especies (gatos, caballos, bovinos, cerdos) se puede observar excitación más que sedación cuando se inyectan opioides. Esos efectos paradójicos son al menos parcialmente dependientes de las dosis.

- d) *Depresión respiratoria.* Todos los analgésicos opioides pueden producir depresión respiratoria significativa por inhibición del mecanismo respiratorio del tronco encefálico. Tal vez aumente la PCO_2 alveolar, pero el índice más confiable de esta depresión es una menor respuesta a la exposición a dióxido de carbono. La depresión respiratoria tiene relación con la dosis e influencia significativa del grado de impulso sensorial que ocurre en ese momento. Por ejemplo, es posible contrarrestar en forma parcial la depresión respiratoria inducida por opioides mediante estimulación de varias fuentes.

Cuando se alivian los estímulos fuertemente dolorosos que ha logrado evitar el efecto depresor de una gran dosis de opioides, la depresión respiratoria puede hacerse notoria de manera súbita. Un decremento pequeño a moderado en la función respiratoria, según se determina por la elevación de $PaCO_2$, puede ser bien tolerado en el paciente sin alteración respiratoria previa. Sin embargo, en individuos con aumento de la presión intracraneal, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o cor pulmonar, ese decremento en la función respiratoria tal vez no sea tolerado. La depresión respiratoria inducida por opioides es uno de los retos clínicos más difíciles en el tratamiento del dolor intenso. Hay investigaciones en proceso para comprender y perfeccionar analgésicos y adyuvantes que eviten ese efecto. La investigación para contrarrestar ese problema se centra en la

farmacología de los receptores δ y las vías de señalización de serotonina en los centros de control respiratorio del tronco cerebral.

- e) *Supresión de la tos.* La supresión del reflejo tusígeno es una acción bien conocida de los opioides. La codeína en particular se ha usado con ventaja en personas que sufren de tos patológica y en pacientes en quienes es necesario mantener la ventilación a través de una cánula endotraqueal. Sin embargo, la supresión de la tos con la administración de opioides puede permitir la acumulación de secreciones y así llevar a la obstrucción y dar origen de atelectasia de las vías respiratorias.
- f) *Miosis.* Se observa constricción de las pupilas con casi todos los agonistas de opioides. La miosis es una acción farmacológica ante la que aparece poca o ninguna tolerancia; así, es útil para el diagnóstico de sobredosis de opioides. Incluso en adictos con tolerancia intensa se observa miosis. Esta acción que puede bloquearse por antagonistas de opioides, es mediada por vías parasimpáticas, que a su vez pueden ser bloqueadas por la atropina.
- g) *Rigidez troncal.* Se ha observado una intensificación del tono en los músculos grandes del tronco con varios opioides. Al principio se creía que la rigidez troncal involucraba a la acción de esos fármacos en la médula espinal, pero existen pruebas de que es resultado de la acción en niveles suprarraquídeos. La rigidez troncal disminuye la distensibilidad del tórax y así interfiere con la ventilación. El efecto es más aparente cuando se administran dosis altas de opioides altamente liposolubles (p. ej., fentanilo, sufentanilo, alfentanilo, remifentanilo) en forma rápida por vía intravenosa. Dicha rigidez puede contrarrestarse por administración de un antagonista de opioides, que, por supuesto, también antagoniza la acción analgésica. La prevención de la rigidez troncal mientras se conserva la anestesia requiere el uso concomitante de relajantes neuromusculares.
- h) *Náusea y vómito.* Los analgésicos opioides pueden activar la zona de desencadenamiento de quimiorreceptores del tronco cerebral y producir náusea y

vómito. Puede también haber un componente vestibular en ese efecto, porque la ambulaci3n parece aumentar la incidencia de náusea y v3mito.

- i) *Temperatura*. La regulaci3n homeostática de la temperatura corporal es mediada en parte por la acci3n de péptidos opioides end3genos en el cerebro, lo que se ha respaldado por experimentos que demuestran que la administraci3n de agonistas de receptores μ de opioides, como la morfina, al hipotálamo anterior produce hipertermia, en tanto la administraci3n de agonistas κ induce hipotermia.

2. Aparato cardiovascular

La mayor parte de los opioides no tiene efectos directos significativos sobre el coraz3n y, a diferencia de la bradicardia, ning3n efecto importante sobre el ritmo cardiaco. La meperidina es una excepci3n a esa generalizaci3n, porque su acci3n antimuscarínica puede causar taquicardia. La presi3n arterial suele mantenerse bien en sujetos que reciben opioides, a menos que exista sobrecarga del sistema cardiovascular, en cuyo caso tal vez se presente hipotensi3n. Este efecto hipotensor probablemente se debe a la dilataci3n arterial y venosa periférica que se ha atribuido a varios factores que incluyen depresi3n central de los mecanismos de estabilizaci3n vasomotora y secreci3n de histamina. No se observa efecto consistente sobre el gasto cardiaco y el electrocardiograma no se altera de manera significativa. No obstante, debe tenerse precauci3n en pacientes con disminuci3n del volumen sanguíneo, porque los mecanismos antes seálados hacen a estos pacientes susceptibles a la hipotensi3n. Los analgésicos opioides afectan la circulaci3n cerebral en forma mínima, excepto cuando la PCO_2 aumenta como consecuencia de depresi3n respiratoria. El aumento de la PCO_2 lleva a la vasodilataci3n central vinculada con un decremento en la resistencia vascular cerebral, aumento en el flujo sanguíneo cerebral y en la presi3n intracraneal.

3. Tubo digestivo

Durante mucho tiempo se ha observado que el estreñimiento es un efecto de los opioides, que no disminuye con el uso continuo; es decir, no ocurre tolerancia al estreñimiento inducido por opioides. Los receptores de opioides se encuentran en altas concentraciones en el tubo digestivo y los efectos de estreñimiento son mediados por su acción sobre el sistema nervioso intestinal así como el SNC. En el estómago puede disminuir la movilidad (contracción y relajación rítmicas), pero el tono (contracción persistente) tal vez aumente, en particular en la porción central; la secreción gástrica de ácido clorhídrico disminuye. El tono en reposo del intestino delgado aumenta, con espasmos periódicos, pero la amplitud de las contracciones no propulsivas está disminuida de manera notoria. En el colon las ondas peristálticas propulsivas disminuyen y el tono aumenta, lo que retrasa el paso del bolo fecal y permite una mayor absorción de agua, que lleva al estreñimiento. Las acciones sobre el colon son la base del uso de opioides en el tratamiento de la diarrea y el estreñimiento es un problema importante del uso de opioides para el control del dolor intenso del cáncer.

4. Vías biliares

Los opioides producen contracción del músculo liso biliar, lo que puede causar cólico biliar. El esfínter de Oddi tal vez se contraiga, produciendo así reflujo de secreciones biliares y pancreáticas y aumento de la concentración de amilasa y la lipasa plasmáticas.

5. Renal

La función de los riñones es deprimida por los opioides. Se cree que en los seres humanos esto se debe principalmente a un menor riego sanguíneo renal. Además, se ha observado que los receptores μ de opioides tienen efectos antidiuréticos en los

seres humanos. Los mecanismos pueden involucrar tanto sitios del SNC como periféricos. Los opioides también aumentan la resorción tubular renal de sodio. Es controvertida la participación de los cambios inducidos por opioides en la secreción de la hormona antidiurética (ADH). El tono ureteral y vesical aumenta con dosis terapéuticas de analgésicos opioides. El aumento del tono del esfínter puede precipitar retención urinaria, en especial en pacientes postoperados. En ocasiones, el cólico ureteral causado por un cálculo renal empeora por aumento del tono ureteral inducido por opioides.

6. Útero

Los analgésicos opioides pueden prolongar el trabajo de parto. No se ha definido el mecanismo de esa acción, pero la actividad periférica y central de los opioides puede disminuir el tono uterino.

7. Neuroendocrinos

Los analgésicos opioides estimulan la secreción de ADH, prolactina y somatotropina, pero pueden inhibir la de hormona luteinizante. Esos efectos sugieren que los péptidos opioides endógenos regulan tales sistemas a través de sus acciones sobre el hipotálamo.

8. Prurito

Las dosis terapéuticas de los analgésicos opioides producen rubor y aumento de temperatura cutánea, acompañados a veces de diaforesis y prurito: los efectos en el SNC y de liberación periférica de histamina pueden ser causa de esas reacciones. El prurito, y en ocasiones la urticaria, inducidos por opioides, parecen más frecuentes cuando éstos se administran por vía parenteral. Además, cuando se administran opioides como la morfina al neuroeje por vía raquídea o epidural, su utilidad puede verse limitada por un prurito intenso sobre los labios y el tronco.

9. Otros

Los opioides regulan al sistema inmunitario por sus efectos sobre la proliferación de linfocitos, la producción de anticuerpos y la quimiotaxia. Además, los leucocitos migran al sitio de lesión hística y liberan péptidos opioides que a su vez ayudan a contrarrestar el dolor inflamatorio. Sin embargo, la actividad de los linfocitos citolíticos naturales y la respuesta proliferativa de los linfocitos ante los mitógenos suelen verse inhibidas por los opioides. Si bien los mecanismos involucrados son complejos, la activación de los receptores de opioides centrales pudiese mediar un componente significativo de los cambios observados en la función inmunitaria periférica. En general, esos efectos son mediados por el sistema nervioso simpático en el caso de la administración aguda, y por el sistema hipotálamo-hipófisis-suprarrenal en el caso de administración prolongada de opioides.

Principales efectos adversos de los opiáceos

1. Prurito

El prurito es un desagradable efecto colateral de los opioides, asociado con mayor frecuencia con la administración neuroaxial. La incidencia varía ampliamente desde 0 a 100% dependiendo de la dosis de opiáceo empleado, vía de administración (más frecuente con la administración intratecal que epidural) y método de medición. En ocasiones los pacientes lo refieren sólo cuando se les pregunta específicamente por este fenómeno. El prurito severo es raro ocurriendo en un 1% de los casos. Su aparición precede, generalmente, al inicio de la antinocicepción. El prurito puede ser generalizado pero, normalmente, se localiza en la cabeza, cuello y parte superior del tórax ⁽⁸⁸⁾. Los mecanismos por los que los opiáceos inducen prurito aún no están claros. Probablemente, el prurito inducido por opiáceos se deba a la migración cefálica del fármaco en el LCR y a su interacción con el núcleo del trigémino. Existe una densidad alta de receptores para opiáceos en el núcleo trigeminal y en las raíces del

trigémino. De hecho, la localización más frecuente de este efecto adverso es la zona de la cara inervada por el trigémino. Por otro lado, el hecho de que los antagonistas de los receptores μ (naloxona, nalbufina) pueden revertir el prurito relacionado con los opiáceos sugiere que el mecanismo puede ser central y mediado por los receptores μ . Aunque los opiáceos provocan liberación de histamina desde los mastocitos, éste no parece ser el mecanismo causante del picor. Paradójicamente, los fármacos antihistamínicos son efectivos para su tratamiento, probablemente por sus efectos sedantes. Los antagonistas de los opiáceos como la naloxona son empleados con frecuencia en el tratamiento del prurito. También el ondansetrón ha demostrado ser más efectivo que el placebo en la reducción de la incidencia de prurito en comparación con el placebo tras el empleo de morfina intratecal.

2. Retención urinaria

La incidencia de retención urinaria tras la administración de opiáceos varía ampliamente desde 0 a 80% y ocurre con más frecuencia en varones. El opiáceo que se asocia con mayor frecuencia a este fenómeno es la morfina intratecal. El mecanismo por el que los opiáceos pueden ocasionar una retención urinaria aún no está claro. La causa parece ser la interacción del opiáceo con receptores localizados en la médula espinal sacra. Esta interacción inhibe el sistema nervioso parasimpático causando relajación del músculo detrusor e incrementa la capacidad de llenado de la vejiga, provocando retención urinaria.

3. Náuseas y vómitos

La existencia de NVPO es un problema multifactorial que engloba causas anestésicas y no anestésicas. Las náuseas y vómitos son uno de los eventos indeseables más frecuentes y molestos asociados a la administración de opiáceos. La incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO) tras la administración de opiáceos intratecales es del 30% aproximadamente. Son el resultado de la estimulación directa

de la zona gatillo del quimiorreceptor en el área postrema del bulbo; dicha estimulación puede deberse al desplazamiento cefálico del opiáceo en el LCR. La sensibilización del sistema vestibular al movimiento y el enlentecimiento del vaciamiento gástrico provocado por los opiáceos pueden desempeñar también un papel en las náuseas y vómitos inducidos por la morfina intratecal. Las náuseas aparecen en las primeras horas tras la administración del opiáceo espinal, cuando el opiáceo alcanza el cuarto ventrículo, y los vómitos suelen ser posteriores.

4. Depresión respiratoria

Es el efecto adverso más temido tras la administración de opiáceos. Se debe a la migración rostral de fármaco y a la interacción con los receptores localizados en el SNC ⁽⁸⁹⁾.

Algunos de los factores de riesgo para el desarrollo de la depresión respiratoria incluyen edad avanzada, obesidad, enfermedad cardiopulmonar, apnea obstructiva del sueño y tolerancia preoperatoria a los opiáceos; por ello, una historia clínica y exploración física detalladas para la identificación de patología concomitante debería realizarse previo a la administración de opiáceos.

La depresión respiratoria no es un término con una definición clara o estándar. Una universalización de la definición reduciría la variabilidad interobservador y proporcionaría una incidencia real de este evento. Una cuarta parte de los estudios publicados en la literatura definen la depresión respiratoria a partir de la frecuencia respiratoria, concretamente inferior a 10 respiraciones por min (rpm) ⁽⁹⁰⁾. Se trata de un método simple, no invasivo y que no plantea problemas para los pacientes; sin embargo, no es un signo constante y no se relaciona necesariamente con la dosis de morfina intratecal, hipoxemia o respuesta disminuida al dióxido de carbono (CO₂). Los pacientes pueden estar hipoxémicos o hipercápnicos con una frecuencia normal. A la inversa, pacientes con baja frecuencia respiratoria pueden compensar adecuadamente

para mantener una presión parcial de CO_2 (pCO_2) en sangre periférica dentro de los límites normales.

La morfina intratecal causa una depresión dosis-dependiente de la sensibilidad al estímulo ventilatorio del centro respiratorio (localizado en el suelo del IV ventrículo). Esto se traduce en un descenso de volumen/minuto, del volumen tidal, reducción de pH y de la presión de O_2 en sangre periférica (pO_2), aumento de pCO_2 y menor estimulación de la ventilación por la hipoxia e hipercapnia. Por ello, algunos estudios definen la depresión respiratoria con los resultados del intercambio gaseoso. Aunque no hay valores absolutos de pO_2 y pCO_2 que indiquen la existencia de una depresión respiratoria, generalmente en los pacientes en los que no existe enfermedad pulmonar, una pO_2 inferior a 60 mm Hg o una $\text{pCO}_2 > 50$ mm Hg son usados como referencia. Las desventajas de este método incluyen la invasividad, el tiempo que transcurre hasta la obtención de los resultados y la posible falta de correlación entre la respuesta ventilatoria y la hipoxemia o hipercapnia. Al ser un método diagnóstico invasivo, debe ser utilizado lo menos posible.

Los protocolos para monitorizar la depresión respiratoria varían según las instituciones. Las guías de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA) recomiendan una monitorización respiratoria de cada hora durante las 12 primeras horas tras la administración de una dosis única de morfina intratecal y, luego, cada 2 horas las siguientes 12 horas ⁽⁹¹⁾. Los pacientes que reciben infusiones continuas neuroaxiales de opiáceos deben recibir monitorización continua. Una depresión clínicamente relevante a las 24 horas de la administración de la morfina epidural o intratecal no ha sido descrita aún en la literatura.

La vigilancia por parte del personal de enfermería del esfuerzo respiratorio, frecuencia respiratoria y somnolencia inusual son, probablemente, suficientes en pacientes de bajo riesgo. El personal sanitario debe estar entrenado para prevenir, tratar y

reconocer una depresión respiratoria. Las pacientes que muestren un nivel de conciencia alterado, bradipnea e hipoxemia requieren monitorización y, en caso necesario, tratamiento intensivo hasta que la sintomatología se resuelva. El oxígeno suplementario no se recomienda de manera rutinaria porque puede aumentar la duración de la apnea y la sensibilidad del pulsioxímetro para detectar hipoxemia. La naloxona está indicada en pacientes que presentan somnolencia continua y depresión respiratoria que no responde a la estimulación. Si falla la naloxona, será necesario recurrir a la ventilación con mascarilla facial o a la IOT. Será recomendable entonces mantener una perfusión de naloxona (2-10 mg/24 h) hasta que desaparezcan los síntomas. La administración profiláctica de naloxona no está recomendada.

5. Alteración del estado mental

La sedación es un efecto asociado al uso neuroaxial de opiáceos. El grado de sedación guarda relación con la dosis del fármaco empleada y cuando aparece se debe estar alerta ante una posible depresión respiratoria.

Otros cambios descritos son la euforia, ansiedad, alucinaciones y delirio. Estas alteraciones se deben probablemente a la migración cefálica del fármaco y la interacción con sus receptores, localizados en el tálamo, corteza cerebral y sistema límbico.

6. Rigidez, mioclonías y convulsiones

Los opioides pueden producir diversas anormalidades del movimiento, que incluyen rigidez, mioclonías y convulsiones. La causa de estas alteraciones se ha atribuido a la neurotoxicidad de metabolitos como la morfina-3-glucurónido. En conjunto, estos efectos adversos parecen estar relacionados con la dosis en forma impredecible; los pacientes con epilepsia preexistente o con otros fármacos que disminuyen el umbral de convulsión parecen hallarse en mayor riesgo.

7. Otros

- Neurotoxicidad

El daño de la médula espinal tras la administración intratecal de opiáceos es muy raro con las dosis que habitualmente se utilizan. Las manifestaciones clínicas que pueden ocurrir con dosis elevadas incluyen disfunción motora y sensitiva, mioclonías, parálisis y parestesias. Se recomienda la utilización de ampollas de morfina libres de conservantes porque éstos pueden causar daño en la médula espinal.

- Disfunción gastrointestinal

Los opiáceos, en cualquiera de sus vías de administración, pueden retrasar el vaciamiento gástrico y prolongar el tránsito gastrointestinal. Los pacientes a los que se les administra morfina intratecal pueden presentar signos y síntomas de íleo que pueden derivar en NVPO. La causa de la afectación de la motilidad gastrointestinal no es la absorción sistémica, sino la interacción con los receptores localizados en la médula espinal.

1.3.1.2 Opiáceos neuroaxiales. Morfina

Acción analgésica opiáceos neuroaxiales

La primera reseña publicada de uso de opioides en una anestesia raquídea se debe a un cirujano rumano, Racoviceanu-Pitesti que presentó su experiencia, con una mezcla de cocaína y morfina, en París en 1901 ⁽⁹²⁾. Posteriormente otros autores como Wang y cols utilizaron morfina intratecal en humanos ⁽⁹³⁾ o morfina epidural como Behar y cols ⁽⁹⁴⁾.

Para percibir el dolor se requiere de una estructura periférica que actúe como receptor (*terminaciones sensoriales periféricas*); aquí se capta el estímulo nociceptivo y se inicia la transmisión de la información hacia las estructuras superiores. La primera sinapsis se realiza en el asta dorsal de la médula espinal. Luego están las vías de

conducción desde la médula espinal hacia los centros superiores como bulbo, diencéfalo, tálamo y corteza. Existen además vías descendentes moduladoras desde los centros superiores como tálamo y núcleos reticulares hacia el asta dorsal de la médula espinal.

Cuando se percibe un estímulo nociceptivo, este es conducido por la primera neurona hasta el asta dorsal medular en donde recibe una gran modulación en la primera sinapsis; luego este estímulo nociceptivo continúa ascendiendo (segunda neurona- *sistema aferente*) y sufriendo múltiples modulaciones en los distintos niveles por donde atraviesa (tálamo, sistema límbico, corteza, etc.). Desde los centros superiores se ejercen respuestas a lo percibido en la periferia lo que se traduce en nuevas modulaciones para la conducción del estímulo nociceptivo. Hay vías descendentes (*sistema eferente*) desde los núcleos encefálicos de la base, que a la vez están fuertemente regulados desde centros superiores, que van a inhibir la conducción del estímulo nociceptivo a nivel de la primera sinapsis en el asta dorsal medular. Lo anterior da como resultado una disminución de la conducción del estímulo nociceptivo desde la periferia.

La analgesia opioide se produce a través de la activación de receptores específicos en la médula espinal (vías ascendentes y descendentes), estructuras encefálicas y sistema límbico.

El resultado de la activación de un receptor opioide resulta en la hiperpolarización de la neurona. Todos los opioides producen analgesia por el mismo *mecanismo molecular* ⁽⁹⁵⁾. La localización de los receptores es transmembranal y se acoplan a la proteína G, lo que provoca la inhibición de la enzima adenil-ciclase con la consiguiente disminución del adenosín monofosfato cíclico (AMP_c). Como resultado surgen dos acciones directas sobre la función neuronal: a) inhibición de los canales de Ca⁺⁺ voltaje-dependientes en las neuronas primarias con disminución de la liberación

de neurotransmisores presinápticos; y b) activación de los canales intracelulares de K^+ que produce una hiperpolarización postsináptica.

Los opiáceos son los fármacos con mayor eficacia analgésica de cuantos se conocen. Ello es debido a que es un grupo de fármacos que se caracteriza por poseer afinidad selectiva por los receptores opioides, situados a diversos niveles del neuroeje desde la corteza cerebral a la médula espinal, así como en alguna localización periférica, que intervienen tanto en los mecanismos aferentes como eferentes de la sensibilidad nociceptiva. También forman parte del sistema endógeno neuromodulatorio del dolor y están relacionados con el sistema adrenérgico, serotoninérgico y gabaérgico.

La distribución de los tres principales tipos de receptores opiáceos (μ , δ y κ) muestra claras diferencias entre las diversas especies y, esto también ocurre en el cerebro humano. A continuación se detallará su presencia en las distintas estructuras anatómicas del SNC.

En la corteza cerebral humana existe un abundante número de receptores μ , δ y κ . Los μ se concentran en las láminas superficiales I y II, y en la lámina IV de ciertas áreas; abundan, igualmente, en las áreas sensoriales visual y cortical y en el lóbulo inferior de la corteza temporal. La presencia de receptores δ se distribuye en la corteza temporal, visual y auditiva, concentrándose principalmente en las láminas I y II. Los receptores κ muestran una distribución muy parecida a la de los μ , extendiéndose por todas las regiones corticales pero, principalmente, en las láminas más profundas V y VI.

Las estructuras límbicas son igualmente ricas en estos receptores, tanto la amígdala como el hipocampo. A diferencia de lo que ocurre en otras especies, los receptores μ parecen ser menos abundantes en el hipocampo. El núcleo estriado destaca por la abundancia de receptores opiáceos. Los μ y los δ se encuentran distribuidos homogéneamente, mientras que los κ , menos abundantes, son los que se distribuyen en zonas aisladas coincidiendo con la disposición de los estriosomas. En el cerebelo,

abundan los receptores μ y κ . En el hipotálamo, predominan los receptores κ y escasean los otros dos, a excepción de la eminencia media, donde se encuentran los tres tipos, y el núcleo dorsomedial, donde son los receptores μ los principales. El tálamo, en general, muestra abundancia de receptores κ . A nivel del mesencéfalo, los tres tipos de receptores se encuentran representados homogéneamente en el núcleo interpeduncular, mientras que en la sustancia negra, área tegmental ventral, sustancia gris periacueductal, tubérculos cuadrigéminos y núcleo dorsal del rafe suele ser mayor la densidad de receptores μ .

En el tronco dorsal bajo (protuberancia y bulbo), los receptores μ abundan en el núcleo parabraquial, núcleo del tracto solitario y núcleo espinal del trigémino y, están algo menos representados, en el núcleo magnus del rafe y núcleos reticulares gigantocelular y reticular. Los receptores κ se encuentran distribuidos en esos mismos núcleos aunque con menor densidad. Los receptores δ aparecen casi exclusivamente en el núcleo del tracto solitario y núcleo parabraquial.

Finalmente, a nivel espinal, los receptores opioides se encuentran en el asta posterior, particularmente en la sustancia gelatinosa, siendo mayor la presencia de receptores μ , seguida por los κ y, finalmente, por los δ .

Farmacocinética opioides neuroaxiales

Los fármacos administrados por vía epidural o espinal consiguen alcanzar el líquido cefalorraquídeo y la sustancia gelatinosa del asta dorsal, donde interactúan con los receptores espinales de los opioides, y también ejercen efectos supraespinales por propagación rostral y absorción sistémica ⁽⁹⁶⁾.

Las propiedades fisicoquímicas de los fármacos opioides administrados por vía intratecal determinan su latencia, duración de acción y potencia. Alta solubilidad en lípidos y bajo pK determinan un opioide muy potente, con un inicio rápido del efecto, y

duración de acción limitado, mientras que la disminución de la lipofilicidad aumenta la duración de la acción ⁽⁹⁷⁾.

Los opioides lipofílicos (fenilpiperidinas) se asemejan a los anestésicos locales en términos de su pK, peso molecular y coeficiente de partición, lo que podría explicar algunos de los efectos analgésicos de los opioides en el LCR.

Los grupos hidroxilo en la molécula de morfina son responsables de su mayor solubilidad en agua, en comparación con otros opioides. El aumento de la hidrosolubilidad es responsable de la lenta aparición de los efectos y la larga duración de acción de la morfina administrada vía intratecal.

La potencia de los opioides intratecales se incrementa con el aumento de su hidrofobicidad.

La farmacocinética de los opioides intratecales es compleja y está determinada por las propiedades fisicoquímicas de cada fármaco así como la dinámica del LCR.

Una de las propiedades clínicas que distinguen los opiáceos de otros fármacos es su propensión a la progresión rostral en el LCR. La principal causa de extensión de un fármaco en el LCR es el propio movimiento del LCR. La energía necesaria proviene del flujo sanguíneo pulsátil en el interior del SNC, que de manera alternante, modifica el volumen cerebral y en menor medida el de la médula espinal, actuando como un émbolo que fuerza al LCR en dirección caudal por la superficie dorsal de la médula espinal, y en dirección craneal por la superficie ventral de la misma, transportando en suspensión las moléculas diluidas en él ⁽⁹⁸⁾.

Las diferencias entre las dosis de opioide que por difusión rostral difunde y alcanza los centros superiores residen en los diferentes porcentajes de aclaramiento de los opioides en el LCR, ya que si un fármaco se elimina rápidamente quedará una

cantidad remanente muy pequeña para realizar una progresión rostral y un efecto analgésico medular.

La biodisponibilidad una vez administrados los opiáceos por vía espinal se refiere a la capacidad del fármaco para distribuirse desde su lugar de administración (LCR o espacio epidural), a su lugar de acción, sustancia gris del asta dorsal de la médula espinal (láminas I y II) la cual está rodeada por un manto de sustancia blanca ⁽⁹⁵⁾. Por tanto, un fármaco administrado vía epidural deberá atravesar además del contenido del propio espacio epidural, las meninges, el LCR y la sustancia blanca. Tras la administración intradural lógicamente estos tejidos se reducen. En cambio tras su administración sistémica el flujo sanguíneo depositará el opioide a una distancia mucho menor, teniendo que cruzar tan solo la barrera capilar de los vasos cerebrales. Esta diferencia en las distancias de difusión marcará las diferentes potencias relativas de cada opioide según su vía de administración ⁽⁹⁹⁾.

La disponibilidad de un fármaco tras su administración intratecal varía dependiendo de su liposolubilidad ⁽¹⁰⁰⁾. Opiáceos como el fentanilo, sufentanilo y alfentanilo son liposolubles o hidrofóbicos, mientras que la morfina es el prototipo de opiáceo hidrofílico con gran afinidad por la sustancia gris. Al igual que ocurre en el espacio epidural, el comportamiento de los opiáceos en el espacio intradural se rige por su liposolubilidad. Ummenhofer et al, utilizando un modelo animal, demostraron que los opiáceos hidrofóbicos tienen mayor volumen de distribución que los hidrofílicos ⁽¹⁰¹⁾; por ejemplo, el volumen de distribución del sufentanilo es 40 veces mayor que el de la morfina. Este alto volumen de distribución se debe a la salida rápida del ambiente acuoso del LCR a otros ambientes hidrófobos como la grasa del espacio epidural ⁽¹⁰²⁾.

La morfina es el opioide hidrofílico más utilizado y estudiado en la administración intratecal. Se une a receptores de alta afinidad en el asta dorsal y tiene una capacidad mucho menor para difundir a sitios como mielina y sustancia blanca de la médula

espinal, en comparación con el fentanilo. Esto se traduce en un “volumen de distribución” muy pequeño dentro de la médula espinal y una concentración sostenidamente alta en el LCR. Esto explica su utilidad clínica para analgesia sostenida y la posibilidad de aparición tardía de depresión respiratoria.

Cualquier opioide inyectado vía intratecal, se presupone que producirá parte de su efecto analgésico por un mecanismo espinal directo. La principal diferencia, respecto a la administración epidural, reside en la duración del efecto clínico, la velocidad de redistribución hacia los centros cerebrales y el mecanismo por el cual el fármaco alcanza dichos centros. En general, los opioides lipofílicos producen una analgesia de corta duración, de 1-3 horas, que los convierte en una mala opción para analgesia posoperatoria tras punción intratecal única, pero útiles en otros contextos como el tratamiento del dolor del trabajo del parto. Los efectos adversos supraespinales que producen, aparecen con mayor rapidez que con los opioides hidrofílicos, debido a que las dosis que se deben administrar son relativamente altas y su pico plasmático más precoz.

La morfina es un opioide que depositado en el espacio intratecal, a dosis de 100-200 µg, produce una analgesia que puede durar hasta 24 h. Este dato no la convierte en una buena opción para su uso en anestesia espinal en pacientes de cirugía ambulatoria por la alta incidencia de efectos secundarios de duración prolongada, como la retención urinaria. Esta larga duración no es posible conseguirla por vía IV, ni por supuesto con las mismas dosis administradas, lo que demuestra su efecto espinal. Tampoco es fácilmente entendible su duración clínica, cuando la vida media de eliminación del LCR es del orden de 73-140 min, lo que supone un tiempo de estancia máximo de 6-12 horas. La explicación más racional es que el tiempo de persistencia en su biofase medular es mayor que el del LCR, aunque el hecho de ser un fármaco con una progresión rostral muy importante, produce un efecto supraespinal que podría

ser el complemento a la analgesia observada de larga duración. Este efecto sinérgico, o aditivo espinal/supraespinal, ha sido comprobado en modelos animales pero es desconocido si ocurre de la misma manera en humanos. Este hecho podría hacer replantear la prohibición del uso sistemático de opioides por vía intravenosa en pacientes que los están recibiendo por vía espinal.

Tras la administración espinal de los opiáceos, su destino es complejo. Una vez en la médula, se unen a receptores no específicos de la materia blanca y a receptores específicos de la sustancia gris del asta dorsal. Cualquier fármaco administrado por vía intratecal se distribuye rápidamente a través del LCR. Los opiáceos pueden detectarse en la cisterna magna tras la administración intratecal en los primeros 30 min, incluso con sustancias lipofílicas como el sufentanilo. De hecho, la rápida distribución de los opiáceos en el LCR explica, probablemente, la pequeña pero significativa incidencia de depresión respiratoria observada inmediatamente tras la administración del fármaco por vía espinal ⁽¹⁰³⁾.

Los opioides lipofílicos como fentanilo y sufentanilo, atraviesan rápidamente la barrera meníngea, sufren un importante secuestro en la grasa epidural y una gran recaptación vascular y se unen por igual a los receptores de la sustancia blanca y gris medular. Clínicamente esto redundará en un tiempo de latencia corto, una difusión rostral limitada y por lo tanto una banda analgésica espinal circunscrita al lugar de inyección, una duración de acción corta y la posibilidad de producir depresión respiratoria precoz debido a su difusión sanguínea.

Los opioides hidrofílicos como morfina, atraviesan más lentamente las meninges, se unen en menor medida a la grasa epidural y de manera más fuerte a los receptores específicos de la sustancia gris, sufren una reabsorción plasmática lenta, manteniendo concentraciones mayores y por más tiempo en el LCR. Esto conlleva un inicio de

acción lento, una extensión analgésica espinal amplia y de mayor duración junto con una posibilidad de depresión respiratoria tardía.

Por tanto, la elección del opioide utilizado está influida principalmente por las propiedades fisicoquímicas de los fármacos. Una alta hidrosolubilidad, como en el caso de la morfina, proporciona una larga duración de acción y una distribución dermatomal extensa, aunque la mayor propagación rostral se asocia con más efectos adversos centrales. Los fármacos lipofílicos, como el fentanilo, se unen más fácilmente al sitio de inyección, y provocan una propagación limitada dermatomal y rostral, pero poseen una alta absorción sistémica si se inyectan de forma epidural.

Por todo lo comentado anteriormente, por *vía espinal* la cinética de la morfina es muy distinta a otras vías de administración, y es diferente si la aplicación es intratecal o epidural. Como la morfina es poco liposoluble, permanece mucho tiempo en el espacio raquídeo (hasta 12-24 h) y alcanza concentraciones en el LCR que son entre 40 y 200 veces superiores a las del plasma. Tras la aplicación epidural, parte de la morfina pasa a la circulación sistémica o queda secuestrada en el espacio epidural, por lo que la concentración alcanzada en el asta posterior es inferior a la que se alcanza por vía intratecal.

La farmacocinética espinal es muy compleja y todavía resta precisar el comportamiento de los opioides tras ser administrados vía neuroaxial, comprobar su lugar específico de acción y sus vías de aclaramiento, su posible efecto sinérgico tras su doble administración (espinal/iv), así como el mecanismo de producción de efectos adversos, su prevención y tratamiento.

1.3.2 Anestésicos locales

1.3.2.1 *Reseña histórica*

El primer uso clínico de la anestesia local fue oficialmente anunciado el 15 de septiembre de 1884 cuando Koller aplicó cocaína para proporcionar anestesia corneal para una operación de glaucoma ⁽¹⁰⁴⁾.

Fundamental para el desarrollo de los anestésicos locales sintéticos fue el aislamiento de cocaína por Neimann, en 1860, y el esclarecimiento de su estructura química ⁽¹⁰⁵⁾.

La cocaína, el extracto de las hojas de coca, es el primer anestésico local conocido. Aunque las propiedades anestésicas de la cocaína fueron ya señaladas por T. Moreno, un médico militar, y en 1879 por Von Arep, quien notó en su propia piel la insensibilidad después de la inyección de una solución diluida de la droga, la primera aplicación clínica de la cocaína se debe a Carl Koller, en la Universidad de Viena, en 1884 ⁽¹⁰⁶⁾.

Previamente, el 16 de octubre de 1846, W.T. Morton había realizado la primera anestesia total, utilizando el Letheon (éter dietílico), en un paciente con una lesión vascular lateral del cuello, operado por J.C. Warren (*Ilustración 23*). A pesar de la enorme importancia de este descubrimiento, que podría influir radicalmente en el progreso de la cirugía, y su difusión inmediata en la comunidad científica del mundo (en diciembre de 1846 ya aplicó en Inglaterra) el proceso de inducir inconsciencia no era tan simple como parecía, registrándose la primera muerte oficial anestésica en Inglaterra en 1847 ⁽¹⁰⁸⁾.



Ilustración 23. Representación de la primera anestesia general

W. Morton demostrando el éter como anestésico en el Hospital General en Massachusetts.

Puesto que se sabía que la cocaína es un éster de ácido benzoico, la búsqueda de anestésicos locales alternativos se enfocó en esta clase de compuestos, dando por resultado la identificación de la benzocaína a finales del siglo XIX.

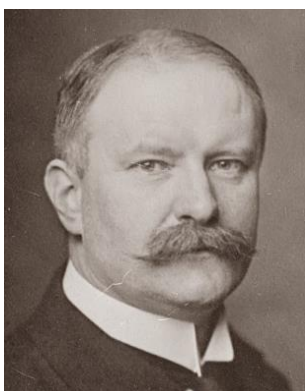


Ilustración 24. August Bier

En 1899 en Kiel, August Bier (*Ilustración 24*)⁽¹⁰⁹⁾ trató de inyectar cocaína a través de una punción lumbar en 6 pacientes, obteniendo una anestesia muy pobre, pero aparecieron vómitos y cefaleas. Entonces decidió experimentar personalmente el método, y permitió a su asistente, el Dr. Hildebrandt, realizarle una inyección lumbar. El uso clínico de la anestesia espinal se desarrollará lentamente a lo largo del tiempo, con la mejora de la calidad de los fármacos e instrumentos. A pesar de sus efectos

beneficiosos, la cocaína evidenció fuerte toxicidad y riesgo de adicción. Esto estimuló fuertemente la búsqueda de un sustituto ideal de la cocaína; una vez descubierta su estructura química, se probaron más de 100 compuestos hasta que Einhorn descubrió la procaína en 1904: su estructura sirvió de modelo para el desarrollo de los anestésicos locales modernos de uso más frecuente. Una de las limitaciones de la procaína fue su breve duración de acción, una desventaja superada con la introducción de la tetracaína en 1928.

En 1946, Löfgren y Lundquist lograron sintetizar la lidocaína, resultando ser una molécula potente, estable, difundándose rápidamente en los tejidos, con baja toxicidad ⁽¹¹¹⁾.

La lidocaína fue el primero de una serie de anestésicos locales aminoamídicos que predominarían en la segunda mitad del siglo XX; tenía una duración de acción más favorable que la procaína y menos toxicidad sistémica que la tetracaína. Hasta nuestros días sigue siendo uno de los anestésicos más versátiles y ampliamente utilizados.

No obstante, algunas de las aplicaciones precisaban un bloqueo más prolongado que el proporcionado por la lidocaína, situación que se resolvió con el descubrimiento de la bupivacaína, un anestésico más lipófilo y más potente. Por desgracia se demostró que la bupivacaína tiene más propensión a efectos importantes sobre la conducción y la función del corazón, lo cual a veces resulta letal. Por ello con el tiempo todos los anestésicos locales que se desarrollaron posteriormente trataron de mejorar la efectividad y reducir los efectos colaterales (mepivacaína, bupivacaína, ropivacaína, levobupivacaína), que pertenecen a la misma familia química.

1.3.2.2 Aspectos básicos

Los anestésicos locales bloquean de manera reversible la conducción nerviosa en cualquier parte del sistema nervioso donde se apliquen. Pasado su efecto, la recuperación de la función nerviosa es completa ⁽¹¹²⁾.

La molécula de los anestésicos locales está constituida por un anillo aromático, en general bencénico, y una amina terciaria o secundaria, separados por una cadena intermedia con un enlace de tipo éster o amida (*Ilustración 25*).

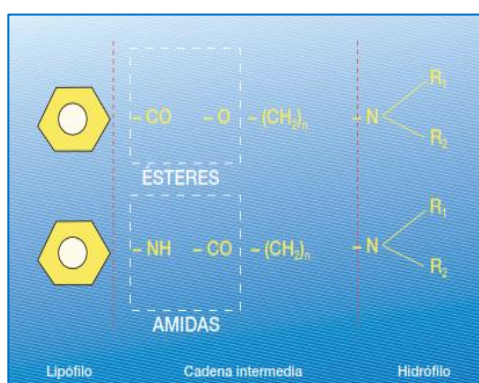


Ilustración 25. Estructura de los anestésicos locales

Extraído de Ruiz Castro M. Manual de Anestesia Regional. 2010. Elsevier

Según este enlace los anestésicos locales disponibles en la actualidad pertenecen a dos clases: el grupo de los aminoésteres y el grupo de las aminoamidas.

Los anestésicos locales del grupo aminoéster más frecuentemente utilizados son la procaína, la clorprocaína, la tetracaína, benzocaína y la cocaína. Las aminoamidas más empleadas son la lidocaína, la mepivacaína, la prilocaína, la bupivacaína (racémica y su levoenantiómero), la ropivacaína y la etidocaína.

Las propiedades importantes desde el punto de vista clínico de los distintos anestésicos locales son la potencia, la rapidez de inicio de su acción, la duración de la anestesia y la diferenciación entre el bloqueo motor y el sensitivo. Estas propiedades varían en cada uno de los anestésicos locales.

Todos los anestésicos locales son bases débiles, con valores de pK entre 7,6 y 8,9. Al pH fisiológico, están ionizados en una gran proporción; cuanto menor sea el valor de pK mayor será la fracción no ionizada. La fracción no ionizada atraviesa las vainas lipófilas que cubren el nervio y es responsable del acceso de la molécula hasta la membrana axonal, pero la forma activa es el catión cargado positivamente.

Mecanismo de acción:

Los anestésicos locales deprimen la propagación de los potenciales de acción en las fibras nerviosas porque bloquean la entrada de Na^+ a través de los canales de Na^+ dependientes de voltaje en respuesta a la despolarización nerviosa (*Ilustración 26*). A nivel electrofisiológico, los anestésicos locales disminuyen la velocidad de despolarización y, por lo tanto, la velocidad de conducción, y alargan el período refractario. El número de potenciales de acción que el nervio puede transmitir por unidad de tiempo va disminuyendo a medida que aumenta la concentración de anestésico hasta que el bloqueo es completo y el nervio es incapaz de despolarizarse. La interacción del anestésico local con el canal es reversible y termina cuando su concentración desciende por debajo de un nivel crítico (concentración bloqueante mínima).

Debido a este mecanismo de acción, los anestésicos locales causan una amplia variedad de acciones biológicas, tanto deseables como indeseables, y producen efectos adversos a través de otros mecanismos.

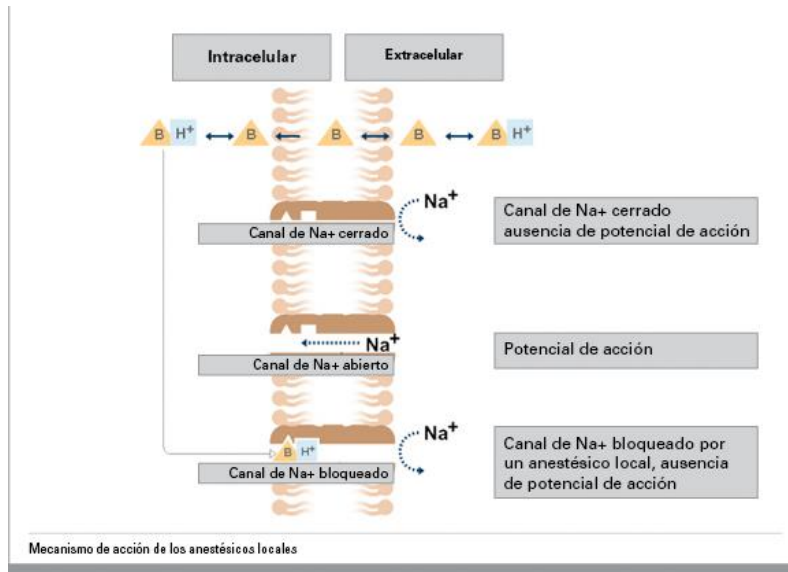


Ilustración 26. Mecanismo de acción de los anestésicos locales

Tomada de Banco de Imágenes CHANGE PAIN.

Entre las técnicas de suministro se incluyen administración tópica, infiltración, bloqueos de nervios periféricos y bloqueos neuroaxiales (raquídeo, epidural o caudal).

Características farmacocinéticas

En la siguiente tabla (*Ilustración 27*) se exponen las principales características relacionadas con la liposolubilidad, la potencia y el curso temporal de la anestesia de los principales productos.

	Liposolubilidad	Potencia relativa	pK	Comienzo de acción	Unión a proteínas (%)	Duración de la acción (min)
Potencia baja y duración corta						
Procaína	1	1	8,9	Lento	6	30-90
Potencia y duración intermedias						
Lidocaína	3,6	2	7,7	Rápido	65	90-200
Mepivacaína	22	2	7,6	Rápido	75	120-240
Prilocaina	3,6	2	7,7	Rápido	55	120-240
Potencia alta y duración larga						
Tetracaína	80	8	8,6	Lento	80	180-600
Bupivacaína	30	8	8,1	Intermedio	95	180-600
L-bupivacaína	28	8	8,1	Intermedio	97	180-600
Ropivacaína	3	8	8	Intermedio	94	180-600

Ilustración 27. Características farmacológicas de los principales anestésicos locales

Extraído de Flórez J. Farmacología humana. 6ª edición. 2014. Elsevier.

La liposolubilidad determina la *potencia anestésica*. La constante de disociación (pK) influye en la *latencia*; por tratarse de bases, cuanto más se aproximen los pK al pH del medio orgánico, mayor será la proporción de fármaco en la forma no ionizada y más rápida su penetración a través de las membranas de los nervios. La alcalinización de la solución del anestésico, añadiendo bicarbonato sódico, incrementa la fracción no ionizada del fármaco acelerando el comienzo de la acción. Cuando hay infección local,

la acidosis retrasa la difusión del anestésico local a través de la membrana neural porque incrementa la fracción ionizada.

La *duración de la acción* es muy variable para cada anestésico; se correlaciona positivamente con la fijación a proteínas, pero también depende de la concentración y la cantidad empleadas, del tipo de bloqueo seleccionado, de las propiedades vasodilatadoras del propio agente y del flujo sanguíneo local. Se encuentran en fase de estudio nuevas formulaciones de anestésicos locales encapsulados en liposomas, microesferas o polímeros, que consiguen una considerable prolongación del efecto.

La asociación de un agente vasoconstrictor, habitualmente adrenalina a una concentración de 1:200000, reduce la tasa de absorción vascular del anestésico, reduce su toxicidad sistémica y prolonga la duración del efecto local. El uso de vasoconstrictores en regiones irrigadas por arterias terminales (orejas, nariz, dedos o pene) o con posibilidad de afectación vascular puede provocar isquemia e, incluso, necrosis y daño tisular irreversible, por lo que su uso está contraindicado.

Los anestésicos del tipo amida se unen altamente a proteínas plasmáticas, en particular a la α 1-glucoproteína ácida, de gran especificidad pero poca capacidad, y a la albúmina.

Metabolismo

El metabolismo depende de la naturaleza química. Los ésteres son hidrolizados con rapidez por las esterasas del plasma (colinesterasas) y del hígado. Puesto que el líquido cefalorraquídeo (LCR) prácticamente no tiene colinesterasas, la recuperación de la anestesia intratecal depende de su absorción sanguínea. Las concentraciones plasmáticas de estos agentes pueden estar incrementadas en pacientes con déficit de colinesterasas o con colinesterasa atípica. Las amidas son metabolizadas por el microsoma hepático, habitualmente mediante un proceso de N-desalquilación seguida de hidrólisis.

La prilocaína es hidrolizada directamente y origina metabolitos que pueden producir metahemoglobinemia. El metabolismo de los anestésicos locales de tipo amida está disminuido en el recién nacido y en la enfermedad hepática. La excreción se produce por vía renal, en su gran mayoría en forma de metabolitos inactivos, aunque un pequeño porcentaje puede hacerlo en forma inalterada. El potencial tóxico se incrementa en la insuficiencia renal.

Toxicidad

La toxicidad es consecuencia de la alta concentración plasmática alcanzada, siendo la inyección intravascular accidental la causa más frecuente de intoxicación. La toxicidad depende, fundamentalmente, de la tasa de absorción en relación con la de eliminación. La absorción sistémica depende de: a) la dosis; b) el lugar de la inyección, en particular en relación con la perfusión local; c) la inyección intravascular accidental; d) la rapidez de la inyección; e) la adición de vasoconstrictores, y f) las propiedades físico-químicas del anestésico, como liposolubilidad y fijación a proteínas plasmáticas y tisulares. La vascularización y los tejidos de la zona inyectada determinan las concentraciones plasmáticas alcanzadas.

Las reacciones alérgicas son infrecuentes, más comunes con los preparados de tipo éster, que pueden tener localización dérmica o ser de carácter asmático a anafiláctico; exigen el tratamiento sintomático correspondiente. La hipersensibilidad suele ser cruzada entre moléculas relacionadas estructuralmente. Pueden producir irritación y daño tisular local, en particular a nivel muscular y neural. El mayor potencial miotóxico es para la bupivacaína. Tras la administración espinal, se han descrito grados variables de neuropatía, reversibles en pocos días, que aparecen con mayor frecuencia con lidocaína. El producto metabólico de la prilocaína produce metahemoglobinemia.

1.3.2.3 Bupivacaína

La bupivacaína fue el anestésico local utilizado para realizar la anestesia intradural de los pacientes de este estudio (*Ilustración 28*). Es el anestésico más frecuentemente utilizado a día de hoy para realizar anestesia neuroaxial. Las características generales como anestésico local se han descrito previamente.

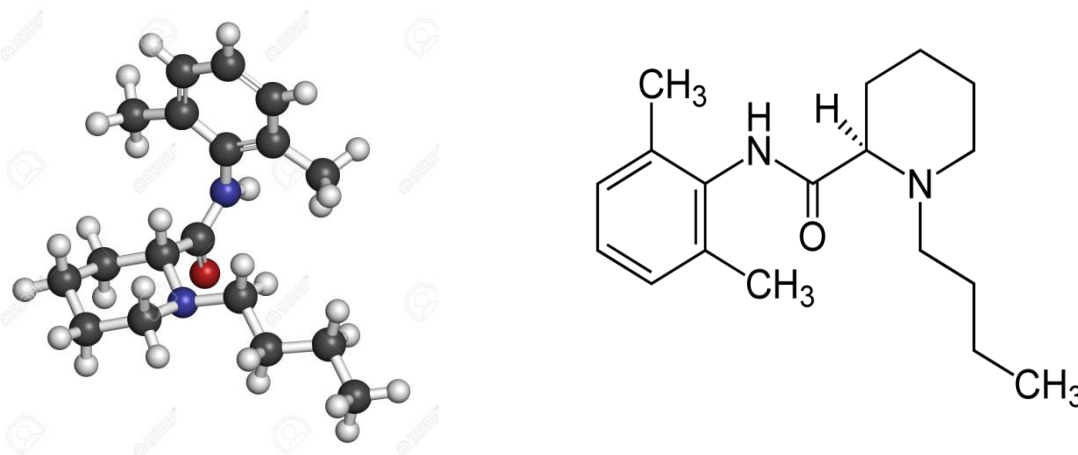


Ilustración 28. Molécula de bupivacaína

En “*Anexo I*” se adjunta la ficha técnica de este medicamento.

1.3.3 Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

1.3.3.1 Aspectos básicos

Los AINEs se han convertido en un grupo de adyuvantes para el tratamiento del dolor postoperatorio moderado y severo. En la actualidad se dispone de numerosos fármacos que, aunque pertenezcan a diferentes familias químicas, se agrupan bajo el término AINEs. Aunque la mayoría de componentes de este grupo farmacológico comparten las tres acciones que lo definen (analgésica, antitérmica y antiinflamatoria), su eficacia relativa para cada una de ellas puede ser diferente ^(113,114).

Química y Farmacocinética

Los AINEs se agrupan en varias clases químicas lo que condiciona una gran variedad de características farmacocinéticas. La mayoría de los AINEs son ácidos orgánicos débiles. Casi todos estos fármacos son bien absorbidos y los alimentos no modifican en grado sustancial su biodisponibilidad. El metabolismo de los AINEs ocurre en gran parte a través de las familias de enzimas P450 CYP3A o CYP2C en el hígado. En tanto que la excreción renal es la vía más importante de eliminación final, casi todos presentan grados variables de excreción y resorción biliares (circulación enterohepática). En realidad, el grado de irritación de la porción distal del tubo digestivo se correlaciona con el grado de circulación enterohepática. La mayor parte de los AINEs se une con intensidad a proteínas (98% aproximadamente), por lo general a la albúmina.

Farmacodinamia

Los principales efectos terapéuticos de los AINEs provienen de su capacidad de inhibir la producción de prostaglandinas. La primera enzima en la vía de síntesis de dichos intermediarios es la ciclooxigenasa (COX), enzima que transforma el ácido araquidónico (AA) en los productos intermediarios inestables PGG_2 y PGH_2 , y que culmina en la producción de tromboxano A_2 (TXA_2) y diversas prostaglandinas.

Todos los AINEs inhiben las COX de forma reversible, excepto el AAS, que lo hace de forma irreversible. El descubrimiento de la existencia de al menos dos isoformas de la COX (COX-1 y COX-2), con localización y funciones diferentes, pareció abrir nuevas perspectivas terapéuticas mediante el diseño de AINEs que afectaran de forma selectiva a cada isoforma.

Ambas enzimas poseen características y funciones diferentes, por ello al ser bloqueadas, el resultado es distinto en cada una:

- Bloqueo de la COX-1: efectos secundarios gastrointestinales, renales, plaquetarios (potencian la fibrinólisis).
- Bloqueo de la COX-2: bloquea mecanismos de la inflamación, reduciendo así la respuesta inflamatoria, dolorosa y febril.

La COX-1 tiene efecto citoprotector, por ello al inhibirse perdemos esa protección, lo cual es perjudicial. Al inhibir la COX-2 sin inhibir la COX-1 se logra la permanencia de sus funciones protectoras y al mismo tiempo la síntesis de prostaglandinas proinflamatorias se reducen o inhiben con el efecto anti inflamatorio y analgésico correspondiente.

La mayoría de los AINEs en uso clínico inhibe, a concentraciones terapéuticas, de forma no selectiva la actividad enzimática de ambas isoformas.

Efectos adversos

Los efectos adversos son en general muy similares para todos los AINEs:

- Sistema nervioso central: cefalea, acúfenos y mareo.
- Cardiovasculares: retención de líquidos, hipertensión, edema y, rara vez, insuficiencia cardíaca congestiva.
- Gastrointestinales: dolor abdominal, displasia, náusea, vómito y, rara vez, úlceras o hemorragias.
- Hematológicos: trombocitopenia ocasional, neutropenia o incluso anemia aplásica.
- Hepáticos: pruebas de función hepática anormales y, rara vez, insuficiencia hepática.
- Pulmonares: asma.
- Dérmicos: exantemas de todos los tipos, prurito.
- Renales: insuficiencia renal, hiperpotasemia y proteinuria.

1.3.3.2 Dexketoprofeno

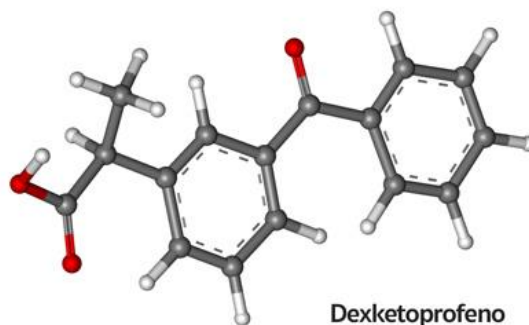


Ilustración 29. Molécula de dexketoprofeno

El dexketoprofeno es un AINE perteneciente al grupo de los derivados del grupo propiónico (*Ilustración 29*). El primero de la serie fue el ibuprofeno, cuyo relativo éxito, en consonancia con la escasa incidencia de reacciones adversas, promovió el desarrollo de numerosas moléculas como: naproxeno, ketoprofeno, dexketoprofeno, flurbiprofeno, dexibuprofeno y piketoprofeno.

Los AINEs de este grupo son derivados del ácido fenilpropiónico y, aunque sus estructuras químicas sean relativamente diferentes, forman un grupo bastante homogéneo por sus características farmacológicas. Es el grupo de AINEs más utilizado. Las diferencias principales entre sus miembros son, fundamentalmente, farmacocinéticas, ya que no difieren de manera significativa en sus acciones farmacológicas o reacciones adversas.

Los derivados propiónicos tienen un carácter quiral; en su mayoría, las formas farmacéuticas son mezclas racémicas de los enantiómeros R (-) y S (+), siendo la forma S (+) la farmacológicamente activa. La comercialización de los isómeros dextros (por ejemplo dexibuprofeno, dexketoprofeno) no supone que sean fármacos nuevos, sino solo la forma activa del fármaco original racémico. Esto conlleva la utilización de una dosis menor, aunque la eficacia, las precauciones de uso y las reacciones adversas no sean diferentes.

Todos se absorben de forma bastante completa por vía oral y, en general, los alimentos reducen la velocidad de absorción, pero no la cantidad total absorbida. Se unen a la albúmina en un 99%, aumentando la fracción libre en determinadas situaciones (por ejemplo cirrosis hepática, artritis reumatoide y ancianos). Atraviesan la placenta y alcanzan concentraciones muy bajas en la leche materna (el 1% de la concentración plasmática para el naproxeno). Su metabolismo es intenso y variado, de forma que la excreción renal de la forma activa es mínima (en general, menor del 1%). Entre los procesos metabolizadores destacan la hidroxilación, la desmetilación y la conjugación, mayoritariamente con ácido glucurónico.

Las semividas de eliminación oscilan, en general, entre 2 y 4 h, excepto en los casos del flurbiprofeno (5,5 h) y el naproxeno (13-14 h). El piketoprofeno se emplea únicamente por vía tópica en forma de gel, crema o spray.

Sus reacciones adversas son, en general, semejantes a las de los restantes AINEs.

El dexketoprofeno es la sal de trometamina de la forma S (+) del ketoprofeno.

1.3.3.3 Otros analgésicos

Paracetamol

El paracetamol o acetaminofén pertenece al grupo de los paraminofenoles, derivados de la anilina.

El paracetamol en sentido estricto no es un AINE ya que carece de actividad antiinflamatoria. Sin embargo, posee una eficacia antipirética y analgésica comparable a la del AAS, aunque obviamente, es menos eficaz que éste en dolores de origen inflamatorio.

A dosis terapéuticas, el paracetamol es posiblemente uno de los analgésicos y antipiréticos más seguros, y la incidencia de reacciones adversas es muy baja.

Metamizol

Analgésico, antiespasmódico, antipirético y antiinflamatorio. Pertenece al grupo de los derivados pirazólicos; en este grupo se encuentran algunos de los fármacos más antiguos utilizados como analgésicos.

- Efecto analgésico: es un inhibidor relativamente débil de la síntesis de prostaglandinas, efecto que sólo se puede poner de manifiesto a altas dosis. Su acción sobre la ciclooxigenasa es dosis dependiente, y reversible, lo que le hace menos lesivo para la mucosa gástrica que el AAS. El efecto analgésico de metamizol se puede localizar a tres niveles: periférico, medular y central, con terminaciones aferentes a nivel talámico. La acción analgésica es dependiente de la dosis, alcanzándose un máximo con dosis de 2 g.
- Efecto antiespasmódico: ejerce una ligera acción relajante de la musculatura lisa, lo que puede hacerlo útil en dolores de tipo cólico. La salificación con magnesio le confiere un mayor efecto espasmolítico.
- Efecto antipirético: el metamizol puede reducir de forma marcada la fiebre. El efecto antipirético cabe atribuirlo al metabolito MAA (4-metil-amino-antipirina).
- Efecto antiinflamatorio: posee una actividad antiinflamatoria propia, evidenciada a dosis farmacológicas sobre la capacidad migratoria de los neutrófilos, tanto espontánea como inducida por estímulos quimiotácticos.

El metamizol se utiliza fundamentalmente por su efecto analgésico y antipirético. El metamizol es un analgésico comparable al AAS y superior al paracetamol, a igualdad de vía de administración, en dolores agudos de tipo moderado o medio.

Tramadol

Este fármaco es un análogo de la codeína sintético, agonista débil de los receptores μ de opioides. Parte de sus efectos analgésicos se producen por inhibición de la captación de noradrenalina y serotonina. Es un analgésico de acción central. El

tramadol parece ser tan eficaz como otros opioides débiles; es tan útil como la morfina o la meperidina en el tratamiento de dolor leve a moderado, pero es menos eficaz en la terapéutica de dolor intenso o crónico. La dosis recomendada es de 50 a 100 mg por vía oral cada 6 h.

El tramadol puede provocar náuseas, vómitos, sedación, sequedad de boca, irritación nerviosa, hipotensión ortostática con taquicardia y molestias gastrointestinales. Es infrecuente la depresión respiratoria, la retención urinaria o el estreñimiento. De forma ocasional se han descrito reacciones anafilácticas y convulsiones que pueden ser más frecuentes en pacientes predispuestos (epilépticos).

2 HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO

La administración de cloruro mórfico a una solución de anestésico local intradural en pacientes sometidos a hemorroidectomía Milligan-Morgan permite disminuir la dosis de anestésico local, mejorar la analgesia postoperatoria y facilitar la movilidad temprana de los pacientes.

2.2 OBJETIVOS

Principal

Evaluar si la adición de cloruro mórfico a una solución de anestésico local intradural a bajas dosis en pacientes sometidos a hemorroidectomía Milligan-Morgan en régimen de hospitalización produce una eficacia anestésica comparable a la que producen las dosis estándar de anestésico local y mejora la eficacia analgésica postoperatoria.

Secundarios

Evaluar si la adición de cloruro mórfico a una solución de anestésico local intradural a bajas dosis en pacientes sometidos a hemorroidectomía Milligan-Morgan en régimen de hospitalización produce:

- Una movilización más temprana del paciente.
- Menores efectos adversos.
- Un acortamiento de la estancia hospitalaria del paciente.

Para la demostración de esta tesis se planteó un estudio experimental controlado y aleatorizado (Ensayo Clínico) cuyas características metodológicas se describen en las siguientes secciones.

3 MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 DISEÑO

Para el desarrollo de esta tesis se planteó un ensayo clínico (EC) en fase IV, multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, simple ciego con evaluación enmascarada por terceros.

Un ensayo clínico es un estudio experimental, analítico, prospectivo, aleatorizado, controlado y si es posible doble ciego ⁽¹¹⁵⁾. Los ensayos clínicos surgieron como respuesta científica a la necesidad ética de garantizar la eficacia y la seguridad de los tratamientos que reciben los pacientes; y proporcionan un método controlado, objetivo y reproducible, para medir los efectos de un tratamiento sobre la salud, permitiendo de esta forma establecer una opinión objetiva sobre su utilidad. Esta forma de estudio clínico posee el nivel de evidencia más alto para demostrar que el procedimiento médico que se realiza es el más adecuado con los conocimientos científicos que existen en ese momento y lo que lo diferencia del estudio observacional es su condición experimental. En un EC el primer paso es la formulación de los objetivos, es decir, de la pregunta que se desea contestar. En general, es preferible que el número de preguntas sea limitado y que éstas sean muy concretas: “una respuesta aproximada a un problema bien formulado es mucho más valioso que una respuesta exacta a un problema aproximado” ⁽¹¹⁶⁾. En el ensayo clínico, el investigador interviene en el curso normal del acontecimiento, ya que asigna los sujetos del estudio a uno de los grupos de la intervención. Son siempre prospectivos, es decir, se planifican y luego se realizan, siguiendo la evolución del sujeto a lo largo del tiempo. El ensayo clínico se puede realizar en fase I, II, III, y IV, dependiendo de cuan avanzado esté el medicamento que se pretende testar en cuanto a farmacocinética, farmacodinamia, eficacia, y seguridad ⁽¹¹⁵⁾.

Los ensayos clínicos se deben realizar en condiciones de respeto a los derechos fundamentales de la persona y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica de acuerdo con el contenido de los códigos éticos como el Código de Nuremberg ⁽¹¹⁷⁾, el Convenio de Oviedo ⁽¹¹⁸⁾ y la Declaración de Helsinki ⁽¹¹⁹⁾. De forma paralela al desarrollo de la bioética y sus códigos se ha ido desarrollando legislación específica en la que se contemplan muchos de los principios éticos ya comentados. En nuestro país, ningún ensayo clínico puede ser realizado sin informe previo de un Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC), debidamente acreditado por la autoridad sanitaria competente. Deben quedar registrados, con un registro que debe ser universal, público, fácilmente accesible y gratuito.

Cada ensayo clínico tiene un número de registro único. Nuestro ensayo clínico quedó registrado en ClinicalTrial.gov así como en la base de datos europea EudraCT ([Anexo IV](#)).

Los pacientes a los que se les ofreció participar iban a ser intervenidos de hemorroidectomía con técnica de Milligan-Morgan bajo anestesia intradural en el Hospital Universitario Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares y en el Hospital Universitario del Henares de Coslada, ambos de Madrid.

El protocolo del estudio fue revisado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Príncipe de Asturias que concedió un dictamen favorable con fecha 25 de abril de 2012. Todos los pacientes que participaron en el ensayo otorgaron el consentimiento informado, después de darles tiempo suficiente para leer una hoja de información específica en la que se describía el propósito del ensayo, los riesgos del mismo y se le informaba de sus derechos de acuerdo con la normativa vigente en España ([Anexo III](#)). Los posibles daños derivados del ensayo clínico estaban cubiertos por un seguro de responsabilidad civil específico. El ensayo clínico se sometió a las normas internacionales de buena práctica clínica, con visitas

periódicas de un monitor que revisaba los cuadernos de recogida de datos. Este trabajo recibió una beca de ayuda a la investigación por parte del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Ayuda para el fomento de la Investigación Clínica Independiente. Convocatoria Orden SPI/2885/2011, de 20 de Octubre 2011. *(Anexo V).*

3.2 PARTICIPANTES/POBLACIÓN DE ESTUDIO

3.2.1 Criterios de selección

3.2.1.1 Criterios de inclusión

- Pacientes que iban a ser sometidos a hemorroidectomía.
- Edad entre 18 y 64 años.
- Ambos sexos.
- ASA I a III.
- Con indicación para bloqueo intradural.
- Que otorguen el consentimiento informado.

3.2.1.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con alergias a los medicamentos del estudio.
- Pacientes con cualquier contraindicación para la realización de una técnica intradural (alteraciones de la coagulación, fiebre, hipertensión intracraneal, absceso en la zona de punción, etc.).
- Pacientes con alteraciones neurológicas previas.
- Mujeres embarazadas.
- Mujeres que podrían estar embarazadas y no tienen test de embarazo negativo en el momento de la consulta de preanestesia.
- Mujeres lactantes.
- Pacientes sin capacidad para otorgar el consentimiento informado.
- Se tuvieron en cuenta las posibles contraindicaciones, advertencias y precauciones de uso y posibles interacciones con otros medicamentos especificadas en la ficha técnica de los medicamentos en investigación.

3.2.1.3 Criterios de retirada

Dado que en el ensayo se hizo en una única intervención, no era previsible que se tuviera que retirar a los pacientes del estudio por ninguna circunstancia, excepto cuando el paciente decidiera revocar el consentimiento otorgado. El ensayo clínico reproduce la práctica clínica habitual y todas las actuaciones descritas de tratamiento del dolor se realizarán igual si el paciente forma parte o no del ensayo clínico.

3.2.2 Procedencia de los participantes

Los pacientes incluidos estuvieron adscritos al Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Príncipe de Asturias y Hospital Universitario del Henares.

3.3 GRUPOS DE ESTUDIO E INTERVENCIONES

Se establecieron dos grupos de tratamiento:

- El Grupo 1-BUP: recibió 5 mg de bupivacaína hiperbárica (Bupivacaína HIPERBÁRICA 0,5% Mini-Plasco® BRAUN) diluida con salino fisiológico 0,9% hasta un volumen total de 2 ml. Es decir, 1 ml (5 mg) de bupivacaína y 1 ml de suero fisiológico 0,9%.
- El Grupo 2-BUP/MOR: recibió 3 mg de bupivacaína hiperbárica (Bupivacaína HIPERBÁRICA 0,5% Mini-Plasco® BRAUN) con 50 µg de cloruro mórfico (CIM) Serra®. Esta solución se preparaba de la siguiente manera: una ampolla (1ml) de cloruro mórfico 1% se diluía hasta un volumen de 20 ml con salino fisiológico 0,9%, por lo que quedaba una dilución con 500 microgramos/ml de cloruro mórfico. A continuación 1ml de dicha solución se diluía hasta 10 ml con salino fisiológico 0,9% para que quedara una dilución de 50 microgramos/ml de cloruro mórfico. A 1 ml de esta solución (50 µg CIM) se le añadían 3 mg de

bupivacaína hiperbárica (0,6 ml) y 0,4 ml de suero fisiológico, con lo que se obtenía ya un volumen de 2 ml, el mismo volumen que en el grupo anterior.

A todos los pacientes se les realizaron los mismos procedimientos. En la Sala de Preanestesia se canalizaba un acceso venoso periférico por el que se infundía una solución de RL a 5ml/kg/h. Ya en quirófano se realizó una monitorización básica habitual: Tensión Arterial No Invasiva (TANI) cada 5 minutos, Saturación periférica de oxígeno (SpO₂) continua, Electrocardiografía (ECG) de 5 derivaciones continua. Si se utilizó medicación ansiolítica se administraron de 0,02 a 0,05 mg/kg iv de midazolam según respuesta clínica del paciente y una vez estaba en posición quirúrgica se utilizó una perfusión intravenosa de propofol a 0,5-2mg/kg/h. Se evitaron sedantes con acción analgésica (opiáceos, ketamina, etc.) para no interferir con la evaluación analgésica del estudio. Se consideró anestesia quirúrgica adecuada como test de inicio quirúrgico negativo, bloqueo sensitivo en S1 y la no necesidad de suplementos analgésicos durante la intervención. La punción intradural se realizó en sedestación y a nivel lumbar L4-L5 con aguja punta de lápiz. Los pacientes de ambos grupos quedaban cinco minutos en sedestación tras la punción intradural antes de ser colocados en la posición quirúrgica, con el objetivo de conseguir una anestesia “en silla de montar”.

A continuación los pacientes eran trasladados a la Unidad de Reanimación y posteriormente a planta de Hospitalización. Ya allí se iniciaba en ambos grupos de estudio la administración intravenosa de analgesia de rescate a demanda con dexketoprofeno hasta un máximo de 50 mg cada 8 h. Si era insuficiente, se pautaron rescates de 3 mg de cloruro mórfico, registrando a estos pacientes en el estudio como ineficacia de la técnica. En el domicilio, los pacientes recibieron analgesia de rescate con dexketoprofeno utilizando como máximo 75 mg vía oral al día (25 mg vía oral cada 8 h). No obstante, se amplió la cobertura analgésica con otros fármacos en el caso

que precisaran medicación por mal control del dolor con lo anteriormente reseñado. Estos otros analgésicos fueron paracetamol y/o metamizol (hasta 1g/8h y 500mg/8h respectivamente).

3.4 ALEATORIZACIÓN. ENMASCARAMIENTO

La Unidad de Farmacología Clínica realizó un esquema de aleatorización por bloques permutados para cada uno de los dos hospitales. El resultado de la aleatorización permaneció en dicha Unidad y los anestesiólogos que participaron en el ensayo nunca tuvieron acceso a la misma garantizando de este modo que la aleatorización fuera ciega e impredecible.

Enmascaramiento. En este ensayo se realizó un enmascaramiento doble: ni los pacientes ni los anestesiólogos implicados conocían el grupo de tratamiento que recibieron los participantes. Los anestesiólogos que participaban en la atención al paciente disponían de una serie de sobres cerrados opacos con un número en el exterior correspondiente al orden de entrada del paciente en el ensayo. Cuando el paciente se encontraba en quirófano se abría el sobre correspondiente en cuyo interior se indicaba el grupo de tratamiento que se asignaba al paciente. Éste no conocía a qué grupo de intervención iba a ser sometido; el anestesiólogo que realizaba la punción intradural era distinto al que recogía los datos y realizaba la evaluación posterior. Este último desconocía la técnica utilizada permitiendo una evaluación ciega.

3.5 IMPLEMENTACIÓN

Cada día un investigador revisaba la programación quirúrgica y detectaba los pacientes que iban a ser sometidos a hemorroidectomía abierta mediante técnica de Milligan-Morgan revisando criterios de inclusión y exclusión. Tras esta comprobación inicial se entrevistaba al paciente candidato para informarle acerca del estudio; si el

paciente aceptaba participar en el mismo firmaba el consentimiento informado. La detección de pacientes candidatos también podía realizarse en la consulta preanestésica. El día de la intervención quirúrgica se procedía a la apertura del sobre numerado correspondiente procediendo posteriormente con el resto de pasos del estudio.

3.6 VARIABLES ANALIZADAS

3.6.1 Generalidades

Se recogieron datos demográficos y datos basales previos a la cirugía.

Posteriormente se recogió información sobre la intensidad del dolor y otras variables en el intraoperatorio, durante su estancia en Reanimación (a su llegada a Reanimación, a los 10 y 30 minutos posteriores), durante la hospitalización (a las 24 horas de la cirugía), y diariamente en domicilio, hasta una semana tras la intervención.

La variable principal de eficacia fue la intensidad del dolor cuantificada mediante una Escala Visual Analógica (EVA). Previo a la cirugía se instruyó a los pacientes en el uso de dicho método de medición. Así mismo, se evaluó la necesidad de analgesia de rescate a demanda con dexketoprofeno hasta un máximo de 50 mg cada 8 h. Si durante la hospitalización dicha analgesia de rescate se consideraba insuficiente, se podían administrar 3 mg de cloruro mórfico vía intravenosa (registrando a estos pacientes en el estudio como ineficacia de la técnica). En el domicilio los pacientes podían utilizar analgesia a demanda con dexketoprofeno utilizando como máximo 75mg vía oral al día (25mg/8horas). En caso de mal control del dolor podía añadirse paracetamol y/o metamizol (hasta 1g/8h y 500mg/8h respectivamente).

El bloqueo motor se evaluó mediante la escala de Bromage modificada (1=bloqueo motor completo; 2=capaz de mover sólo los pies; 3=mueve los pies y dobla las rodillas; 4=levanta la pierna estirada $<30^\circ$ o $>30^\circ$ pero no contra resistencia; 5= levanta la

pierna >30° contra resistencia). Se realizó en distintos momentos: a la salida de quirófano, a su llegada a Reanimación, al alta de Reanimación.

El dolor se evaluó usando una escala analógica visual (EVA 0-10), al inicio y final de la cirugía, a su llegada a Reanimación, a los 10 y 30 minutos tras su llegada, durante la hospitalización, y diariamente durante su estancia en domicilio, hasta una semana tras la intervención. Previo a la cirugía se instruyó a los pacientes en el uso de dicho método de medición del dolor.

Se anotaron las dosis de analgesia de rescate requerida tanto en planta de hospitalización como en el domicilio durante 7 días.

Se contabilizó el tiempo de hospitalización.

Finalmente, se recogieron los acontecimientos adversos referidos por los pacientes a lo largo de la primera semana desde la intervención quirúrgica.

3.6.2 Detalle de las variables estudiadas (como aparecen en el CRD)

A efectos prácticos las variables se recogieron en el cuaderno de recogida de datos (CRD) agrupadas en diferentes secciones (*Anexo II*).

a) Datos BASALES.

- Código de paciente.
- Edad.
- Sexo (masculino/femenino).
- Altura.
- Peso.
- IMC.
- ASA.
- Diagnóstico.
- Antecedentes personales.
- Test de embarazo (sí/no/no aplica).

b) Datos de INCLUSIÓN.

- Fecha de inclusión.
- Firmado CI (sí/no).
- Comprobación de los criterios de inclusión:
 - Pacientes que iban a ser sometidos a hemorroidectomía.
 - Edad entre 18 y 64 años.
 - Ambos sexos.
 - ASA I a III.
 - Con indicación para bloqueo intradural.
 - Que otorguen el consentimiento informado.
- Comprobación de los criterios de exclusión.
 - Pacientes con alergias a los medicamentos del estudio.
 - Pacientes con cualquier contraindicación para la realización de una técnica intradural (alteraciones de la coagulación, fiebre, hipertensión intracraneal, absceso en la zona de punción, etc.).
 - Pacientes con alteraciones neurológicas previas.
 - Mujeres embarazadas.
 - Mujeres que podrían estar embarazadas y no tienen test de embarazo negativo en el momento de la consulta de preanestesia.
 - Mujeres lactantes.
 - Pacientes sin capacidad para otorgar el consentimiento informado.

c) Datos de ANESTESIA.

- Día de la cirugía.
- Hora de la cirugía.
- EVA al inicio de la cirugía.
- Tiempo de inicio del bloqueo sensitivo.
- Tiempo de inicio del bloqueo motor.
- Nivel de bloqueo más alto alcanzado.
- Sedación (sí/no).
- Incidencias.
- Necesidad de infiltrar con anestésico local o reconvertir la técnica anestésica (sí/no).
- EVA al final de cirugía.
- Bromaje a la salida de quirófano

d) Datos de QUIRÓFANO.

- Código de medicación.
- Se opera de Urgencia (Sí/no).
- Posición quirúrgica.
- Número de paquetes hemorroidales.
- Duración de la cirugía.
- Técnica quirúrgica.
- Incidencias.

e) Datos de REANIMACIÓN.

- EVA al ingreso en Reanimación.
- Bromage al ingreso en Reanimación.
- Pauta analgésica administrada.
- EVA a los 10 minutos.
- EVA a los 30 minutos.
- Necesidad de rescate (sí/no).
- Ineficacia de la técnica (sí/no).
- Tiempo de estancia en Reanimación.
- Bromage a la salida de Reanimación.

f) Datos en PLANTA DE HOSPITALIZACIÓN (por cada día de hospitalización).

- EVA.
- Rescate (sí/no).
- Fármaco utilizado.
- Pauta administrada.
- Número de rescates.
- Ineficacia de la técnica (sí/no).
- Incidencias.

g) Datos en DOMICILIO (para cada día hasta la semana tras intervención).

- EVA.
- Rescate (sí/no).
- Fármaco utilizado.
- Pauta administrada.
- Número de rescates.
- Incidencias.

h) ACONTECIMIENTOS ADVERSOS.

- Prurito.
- Retención urinaria.
- NVPO.
- Depresión respiratoria.
- Somnolencia.
- Bloqueo motor.
- Otros.

Se reflejaba fecha y hora de inicio, fecha y hora de fin así como relación (sí/no) con medicación en estudio.

3.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

3.7.1 Cálculo del tamaño muestral

Se calculó el tamaño muestral necesario para demostrar una diferencia en el promedio de la puntuación de la EVA de 3 puntos. Se consideró una desviación estándar de 3, un error α de 0.05, un error β de 0.2, y una estimación de pérdidas del 10%. De acuerdo con estos datos el tamaño muestral necesario sería de 20 pacientes por grupo, aunque para mejorar la precisión de las estimaciones y poder realizar análisis por subgrupos se amplió el tamaño muestral a 30 por grupo.

3.7.2 Métodos estadísticos

3.7.2.1 Análisis descriptivo

Se ha realizado un análisis descriptivo para todas las variables del estudio, basales, de eficacia y de seguridad, para cada uno de los grupos de tratamiento. Las variables cuantitativas se han descrito según su media aritmética y desviación estándar, o bien como su mediana y rango cuando la dispersión era grande. Las variables cualitativas se expresaron mediante su frecuencia absoluta y relativa. Para todos los análisis se ha fijado como significativo un valor de $p < 0.05$.

3.7.2.2 *Análisis bivalente*

Para la comparación de medias, previa comprobación de su distribución normal mediante el test de Shapiro-Wilk, se ha utilizado el test de la *t* de Student para muestras independientes. Cuando la normalidad fue rechazada, se empleó el test no paramétrico de la *U* de Mann-Whitney para muestras independientes. Para la comparación de frecuencias de variables cualitativas se ha realizado el test de la chi cuadrado o el test exacto de Fisher, si hubiera valores esperados menores de 5.

3.7.2.3 *Análisis multivariante*

Para ajustar por algunos factores no distribuidos de forma homogénea entre los grupos se ha realizado un análisis de regresión logística múltiple utilizando como variable de resultado la presencia o ausencia de dolor a las 24 horas de la cirugía (EVA>0 vs. EVA=0) e incluyendo en el modelo las variables sexo, edad (como variable cuantitativa), IMC (como variable cuantitativa) y duración de la cirugía (como variable cuantitativa). Se han estimado los OR crudo y ajustado, su intervalo de confianza al 95%, y el valor de *p*. La inclusión de las variables en el modelo se ha hecho de forma escalonada o secuencial, de forma que podemos observar la influencia de cada variable sobre la variable de resultado y también sobre el resto de variables que ya se hubieran añadido.

Los análisis se realizaron utilizando el programa estadístico Stata en su versión MP 13.0.

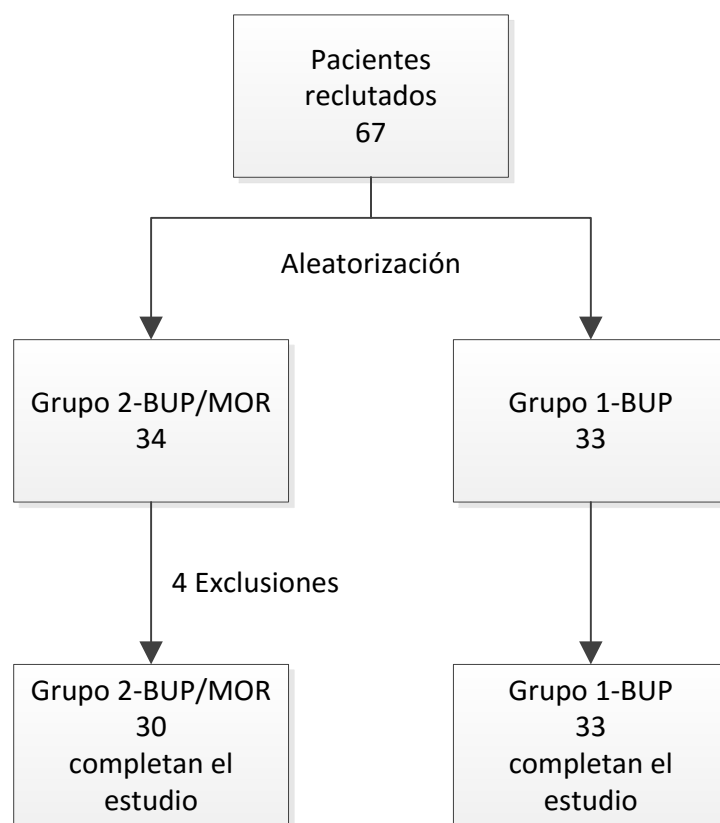
4 RESULTADOS

4.1 FLUJO DE PARTICIPANTES

En el ensayo clínico fueron aleatorizados 67 sujetos, 34 al grupo 2-BUP/MOR y 33 al Grupo 1-BUP. 4 pacientes del grupo 2-BUP/MOR fueron excluidos por distintas causas: 2 no cumplían criterios de inclusión (uno se intervino de más procedimientos además de hemorroidectomía, y otro tenía el CI incompleto), otro rechazó la técnica anestésica intradural tras leer y firmar el CI, y en otro no se recogió información de variables de resultado esenciales. Por tanto, a efectos de análisis se consideraron 63 pacientes, 30 en el grupo 2-BUP/MOR y 33 en el grupo 1-BUP.

4.2 RECLUTAMIENTO

El período de reclutamiento tuvo una duración de 2 años, iniciándose en Abril del 2012; el último paciente fue reclutado en Marzo 2014.



4.3 DATOS BASALES

En la [Tabla 1](#) se muestran las características basales de los sujetos del estudio. Los grupos de aleatorización fueron homogéneos.

	GRUPO 2 BUP/MOR (n=30)	GRUPO 1 BUP (n=33)	p
(%)	47.6	52.3	-
Centro (%)	HH: 12 (40) HUPA: 18 (60)	HH: 13 (39) HUPA: 20 (61)	-
Sexo (%)			0.75
▪ Masculino	17 (56.6)	20 (60.6)	
▪ Femenino	13 (43.3)	13 (39.3)	
Edad ($\bar{x} \pm \sigma$)	45.8 (10.5)	51.3 (10.8)	0.04
IMC ($\bar{x} \pm \sigma$)	25.1 (3.3)	27.2 (4)	0.02
ASA (%)			0.87
▪ I	7 (23.3)	8 (24.2)	
▪ II	22 (73.3)	25 (75.7)	
▪ III	1 (3.3)	0	

Se representa n y % de cada variable

Tabla 1. Características basales

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las variables basales excepto en la media de edad (51.3% en el grupo 1-BUP frente al 45.8% en el grupo 2-BUP/MOR, $p=0.04$) y en el IMC (27.2% en el grupo 1-BUP frente al 25.1% en el grupo 2-BUP/MOR, $p=0.02$), superior en ambos casos en el grupo 1-BUP. Ello obligó a realizar un análisis de regresión logística lineal descartando que pudieran actuar como

variables confusoras. Lo mismo sucedió con la variable “duración de la cirugía”.

Remitirse a datos intraoperatorios.

4.4 DATOS PRINCIPALES

4.4.1 Datos del INTRAOPERATORIO

En la [Tabla 2](#) se muestran variables recogidas durante el proceso intraoperatorio.

	GRUPO 2 BUP/MOR (n=30)	GRUPO 1 BUP (n=33)	p
nº paquetes intervenidos (%)			0.80
▪ 1	8 (28.5)	12 (36.3)	
▪ 2	12 (42.8)	13 (39.3)	
▪ 3	8 (28.5)	8 (24.2)	
Operación de urgencia (%)	1 (3.3)	1 (3)	1
Sedación precirugía (%)			0.53
▪ Sí	23 (76.6)	23 (69.7)	
▪ No	7 (23.3)	10 (30.3)	
Medicación sedación precirugía (%)			0.66
▪ Nada	7 (23.3)	10 (30.3)	
▪ Midazolam	18 (60)	20 (60.6)	
▪ Midazolam + Propofol	5 (16.6)	3 (9)	
Posición quirúrgica (%)			0.26
▪ Decúbito prono	2 (6.6)	6 (18.1)	
▪ Litotomía	28 (93.3)	27 (81.8)	
Reconversión técnica	0	0	-
Duración cirugía (min, $\bar{x} \pm \sigma$)	28 (11.1)	20.4 (9.2)	0.004

EVA inicio cir (Me, Min-Máx)	0 (0-3)	0 (0)	0.06
EVA inicio cir. ($\bar{x} \pm \sigma$)	0.2 (0.6)	0 (0)	0.08
EVA final cir (Me, Min-Máx)	0 (0-1)	0 (0-1)	0.94
EVA final cir ($\bar{x} \pm \sigma$)	0.03 (0.1)	0.03 (0.1)	0.94
Tiempo de inicio efecto anestésico			
▪ Inicio bloqueo sensitivo	2.1 (1.8)	1.6 (1.5)	
▪ Inicio bloqueo motor	7.7 (5.9)	4.7 (3.3)	
Nivel bloqueo más alto (%)			0.08*
▪ S1-S5	10 (35.7)	10 (30.3)	
▪ L1-L5	17 (60.7)	15 (45.4)	*
▪ T11-T12	1 (3.5)	8 (24.2)	*
▪ Más alto	T12	T11	
▪ Más bajo	S5 (silla de montar)	S5 (silla de montar)	
Bloqueo motor (%)			0.02
▪ Sí	7 (23.3)	17 (51.5)	
▪ No	23 (76.6)	16 (48.4)	
Bromaje final cir (Me, Min-Máx)	4.5 (1-5)	4 (1-5)	0.05
Bromaje final cir ($\bar{x} \pm \sigma$)	4 (1.3)	3.7 (1)	0.30
Bromaje final cir (%)			0.03
▪ =5	13 (43.3)	6 (18.1)	
▪ ≠5	17 (56.6)	27 (81.8)	
▪ 4+5	22 (73.3)	22 (66.6)	0.56
▪ 1+2+3	8 (26.6)	11 (33.3)	

*Datos clínicamente relevantes.

Tabla 2. Datos del intraoperatorio

20 pacientes fueron intervenidos de un paquete hemorroidal, 25 pacientes de dos paquetes y 16 pacientes de tres paquetes hemorroidales. En cada grupo hubo un

paciente que fue intervenido con carácter urgente. Los pacientes podían recibir medicación sedante o no; el 76.6% del grupo 2-BUP/MOR frente al 69.7% del grupo 1-BUP lo recibieron no obteniéndose diferencias estadísticamente significativas. Las medicaciones más frecuentemente utilizadas fueron midazolam, seguido de la combinación de midazolam con perfusión continua de propofol. Un grupo de pacientes no recibieron ningún tipo de sedante (23.3% del grupo 2-BUP/MOR frente al 30.3% del grupo 1-BUP).

Los pacientes fueron colocados en posición de litotomía en la mayoría de los casos (87.3%) frente a posición en decúbito prono (12.7%), según preferencias del equipo quirúrgico.

La tasa de éxito de anestesia espinal intradural fue del 100%; el anestésico utilizado para el bloqueo espinal fue la bupivacaína hiperbárica; ésta permite obtener un bloqueo estable y de mayor duración frente a otros anestésicos locales. El uso de altas dosis produce un bloqueo amplio y prolongado en el tiempo, sin embargo, la reducción de la dosis con la intención de disminuir efectos adversos se asocia a un mayor riesgo de niveles insuficientes de anestesia, y por tanto, posible fracaso de la técnica. Hay diversos estudios en los que se demuestra que dosis de 4-5 mg de bupivacaína hiperbárica son suficientes para cirugía anorrectal. En nuestro ensayo se demuestra que dosis de 3 mg de bupivacaína hiperbárica combinada con 50 microgramos de cloruro mórfico intradural son suficientes para realizar hemorroidectomías según técnica de Milligan-Morgan. No se registró ningún caso de reconversión de técnica anestésica en ninguno de los dos grupos.

La duración de la cirugía osciló entre 28 minutos (+/- 11.1) para el grupo 2-BUP/MOR y 20.4 (+/- 9.2) minutos para el grupo 1-BUP. Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas que obligó a realizar análisis de regresión lineal para descartar que esta variable actuara como factor de confusión.

Un mayor tiempo de cirugía implica una mayor manipulación quirúrgica por lo que lo esperable a priori sería que los pacientes del grupo 2-BUP/MOR tuvieran más dolor postoperatorio que los del grupo 1-BUP. Los resultados que obtuvimos en este sentido es que los requerimiento analgésicos del grupo 2-BUP/MOR eran menores que los del grupo 1-BUP, a pesar del mayor tiempo de cirugía, lo que apoya nuestra hipótesis inicial (la administración de cloruro mórfico a una solución de anestésico local intradural en pacientes sometidos a hemorroidectomía permite disminuir la dosis de anestésico local, mejorar la analgesia postoperatoria y facilitar la movilidad temprana de los pacientes).

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la evaluación del dolor tanto al inicio como al final de la cirugía medido mediante escala EVA.

El nivel de bloqueo sensitivo fue más alto en el Grupo 1-BUP (dermatoma T11) que en el grupo 2-BUP/MOR (dermatoma T12), aunque no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.08$). Sin embargo, sí hubo diferencias a nivel de bloqueo motor: el 76.6% del grupo 2-BUP/MOR no tuvieron bloqueo motor frente al 48.4% del Grupo 1-BUP ($p=0.02$).

Los principales determinantes del nivel del bloqueo sensitivo son la dosis del fármaco empleado, el volumen en el que se administra ese fármaco, la turbulencia creada en el LCR al administrarlo, la baricidad del anestésico local empleado. Lo esperable respecto al nivel de bloqueo sensitivo era obtener un nivel algo más alto en el grupo 1-BUP que en el grupo 2-BUP/MOR, como así sucede (T11 vs. T12), ya que la dosis de anestésico local es menor en el grupo 2-BUP/MOR que en el grupo 1 (teniendo en cuenta que se administran en el mismo volumen total = 2ml).

El bloqueo sensitivo más frecuente fue el nivel lumbar en ambos grupos pero se objetiva que el bloqueo sensitivo torácico fue más frecuente en el grupo 1-BUP que en

el grupo 2-BUP/MOR (24.2% vs. 3.5%). No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas.

Sin embargo, sí hubo diferencias estadísticamente significativas en el grado de bloqueo motor: un 76.6% de los pacientes del grupo 2-BUP/MOR no tuvieron bloqueo motor frente al 48.4% del grupo 1-BUP a inicio de la intervención ($p=0.02$). Esto permitió colocarse por ellos mismos en la posición quirúrgica, sin necesidad de ayuda externa.

El bloqueo motor evaluado mediante escala basada en Bromage fue menor en el grupo 2-BUP/MOR; hubo ausencia de bloqueo motor en el 43.3% de los pacientes del grupo 2-BUP/MOR frente al 18,1% de los del grupo 1-BUP ($p= 0.03$) al final de la intervención (Figura 1).

Un menor porcentaje de pacientes del grupo 2-BUP/MOR tuvieron bloqueo motor comparado con el grupo 1-BUP (23.3% frente 51.5%; $p=0.02$). Entre los que tuvieron algún grado de bloqueo motor, el tiempo hasta el mismo fue ligeramente más largo en el grupo 2-BUP/MOR que en el grupo 1-BUP (7.8 vs. 4.8 minutos; $p=0.12$). Ocho pacientes del grupo 1-BUP (24.2%) alcanzaron el dermatomo T12-T11, mientras que sólo alcanzó ese nivel un paciente del grupo 2-BUP/MOR (3.6%). Al final de la cirugía 17 pacientes (56.6%) del grupo 2-BUP/MOR tuvieron una puntuación inferior a 5 en la escala Bromage, mientras que en el grupo 1-BUP fueron 27 (81.8%) ($p=0.03$) Tabla 3.

		GRUPO 2 BUP/MOR (n=30)	GRUPO 1 BUP (n=33)	p
Bloqueo motor precirugía (%)		7 (23.3)	17 (51.5)	0.02
Tiempo hasta bloqueo motor (min, $\bar{x} \pm \sigma$)		7.8 (5.9) ^a	4.8 (3.3) ^b	0.12
Bromage al finalizar cirugía (%)	=5	13 (43.3)	6 (18.1)	0.03
	<5	17 (56.6)	27 (81.8)	

a Evaluado en 7 pacientes con bloqueo motor b Evaluado en 17 pacientes con bloqueo motor

Tabla 3. Bloqueo motor antes de la cirugía

4.4.2 Datos en REANIMACIÓN Y PRIMERAS 24 HORAS de seguimiento

Los pacientes tras ser intervenidos eran trasladados a Reanimación donde se evaluaban las variables que se observan en la [Tabla 4](#). La evaluación era llevada a cabo por otro anestesiólogo diferente al del quirófano, lo que permite mantener el grado de enmascaramiento del estudio.

	GRUPO 2 BUP/MOR (n=30)	GRUPO 1 BUP (n=33)	p
DATOS EN REANIMACIÓN			
EVA ingreso (Me, Min-Max)	0 (0-1)	0 (0-4)	0.60
EVA ingreso ($\bar{x} \pm \sigma$)	0.03 (0.1)	0.15 (0.7)	0.38
EVA ingreso (%)			1
▪ EVA=0	29 (96.6)	31 (93.4)	
▪ EVA≠0	1 (3.3)	2 (6)	
EVA tras 10' (Me, Min-Max)	0 (0)	0 (0-4)	0.09
EVA tras 10' ($\bar{x} \pm \sigma$)	0 (0)	0.3 (1)	0.10
EVA tras 10' (%)			0.24
▪ EVA=0	30 (100)	30 (90.9)	*
▪ EVA≠0	0	3 (9)	
▪ EVA>3	0	2 (6)	0.49
▪ EVA≤3	30 (100)	31 (93.9)	0.49
EVA tras 30' (Me, Min-Max)	0 (0-2)	0 (0-6)	0.03
EVA tras 30' ($\bar{x} \pm \sigma$)	0.06 (0.3)	0.72 (1.5)	0.02
EVA tras 30'			
▪ EVA=0	29 (96.6)	26 (78.7)	0.03
▪ EVA≠0	1 (3.33)	7 (21.2)	0.03
▪ EVA>3	0	3 (9)	0.24
▪ EVA≤3	30 (100)	30 (90.9)	
Bromage ingreso (Me, Min-Max)	5 (1-5)	4 (1-5)	0.05
Bromage ingreso ($\bar{x} \pm \sigma$)	4.1 (1.1)	3.8 (1)	0.22

	GRUPO 2 BUP/MOR (n=30)	GRUPO 1 BUP (n=33)	p
Bromaje ingreso (%)			
▪ =5	13 (43.3)	7 (21.2)	0.06*
▪ <5	17 (56.6)	26 (78.7)	
Bromaje salida (Me, Min-Máx)	5 (4-5)	5 (4-5)	0.41
Bromaje salida ($\bar{x} \pm \sigma$)	4.7 (0.4)	4.8 (0.3)	0.42
Bromaje salida (%)			
▪ =5	18 (60)	24 (72.7)	0.28
▪ <5	12 (40)	9 (27.2)	
Necesidad de rescate en Reanimación. Sí (%)	2 (6.6)	8 (24.2)	0.08*
Fármacos			0.21
▪ Dexketoprofeno 50mg iv	2 (6.6)	5 (15.1)	*
▪ Dexketoprofeno + CIM iv	0	2 (6)	*
▪ Dexketoprofeno + Metamizol iv	0	1 (3)	*
▪ Nada	28 (93.3)	25 (75.7)	*
Ineficacia de la técnica			0.49
▪ Sí	0	2 (6)	
Tiempo en Reanimación (horas, $\bar{x} \pm \sigma$)	2.14 (2)	1.85 (1.1)	0.49
Tiempo en Reanimación (horas, Me, Min-Máx)	1.75 (0.5-11)	1.5 (0.5-4.16)	0.78

*Datos clínicamente relevantes.

Tabla 4. Datos en Reanimación

Hubo ausencia de dolor (EVA=0) en el 96.6% de los pacientes del grupo 2-BUP/MOR y en el 93.4% del grupo 1-BUP al ingreso en Reanimación. A los 10 minutos del ingreso esas cifras eran del 100% en el grupo 2-BUP/MOR (el único paciente de este grupo que tenía dolor cedió con la administración de 50mg iv de dexketoprofeno) y del 90.9% en el grupo 1-BUP. A partir de los 30 minutos de estancia en Reanimación las diferencias en el dolor se empezaban a acentuar (96.6% vs. 78.7%) obteniéndose en este caso diferencias estadísticamente significativas ($p=0,02$).

La necesidad de rescate se produjo en dos casos (6.6%) del grupo 2-BUP/MOR y en 8 casos del grupo 1-BUP (24,2%). No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.08$), quizás por tamaño muestral, pero los resultados sí tienen una relevancia clínica. El rescate se realizó con 50mg iv de dexketoprofeno en los dos pacientes del grupo 2-BUP/MOR. Los pacientes del grupo 1-BUP recibieron 50mg iv de dexketoprofeno (5 pacientes= 15.1%), con dexketoprofeno+ 3mg cloruro mórfico (en 2 pacientes= 6%) y con dexketoprofeno+ 2g metamizol (1 paciente= 3%).

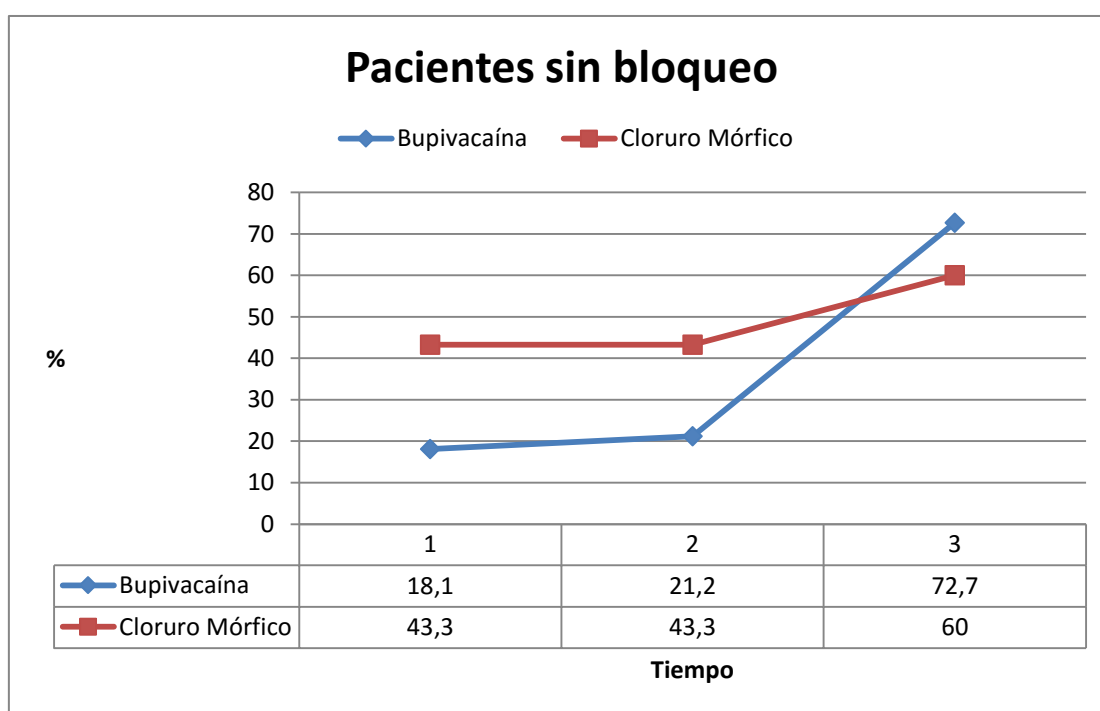
Por tanto, en el grupo 2-BUP/MOR no hubo ineficacia de la técnica en ningún caso y en el grupo 1-BUP la técnica fue ineficaz en 2 casos (6%).

No hubo diferencias estadísticamente significativas respecto al tiempo de estancia en Reanimación. No obstante, el alta de Reanimación no dependía sólo de factores relacionados con la intervención y técnica anestésica, sino también de factores externos como disponibilidad de habitación en la planta. De ahí que en el grupo 2-BUP/MOR haya 1 paciente que estuviera 11 horas en Reanimación (no hubo complicaciones asociadas).

Al ingreso en Reanimación también se evaluaba el grado de bloqueo motor. Éste fue menor en el grupo 2-BUP/MOR que en el grupo 1-BUP. Hubo ausencia de bloqueo motor (Bromage=5) en el 43.3% del grupo 2-BUP/MOR y en el 21.2% del grupo 1-BUP

($p=0.06$). Al alta de Reanimación a planta no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el grado de bloqueo motor (Figura 1).

El porcentaje de pacientes sin bloqueo motor al alta de Reanimación era menor en el grupo 2-BUP/MOR que en el grupo 1-BUP: esto es justificado de nuevo por el grado de enmascaramiento del ensayo, y por tanto, por la subjetividad de quienes recogían los datos (Figura 1).



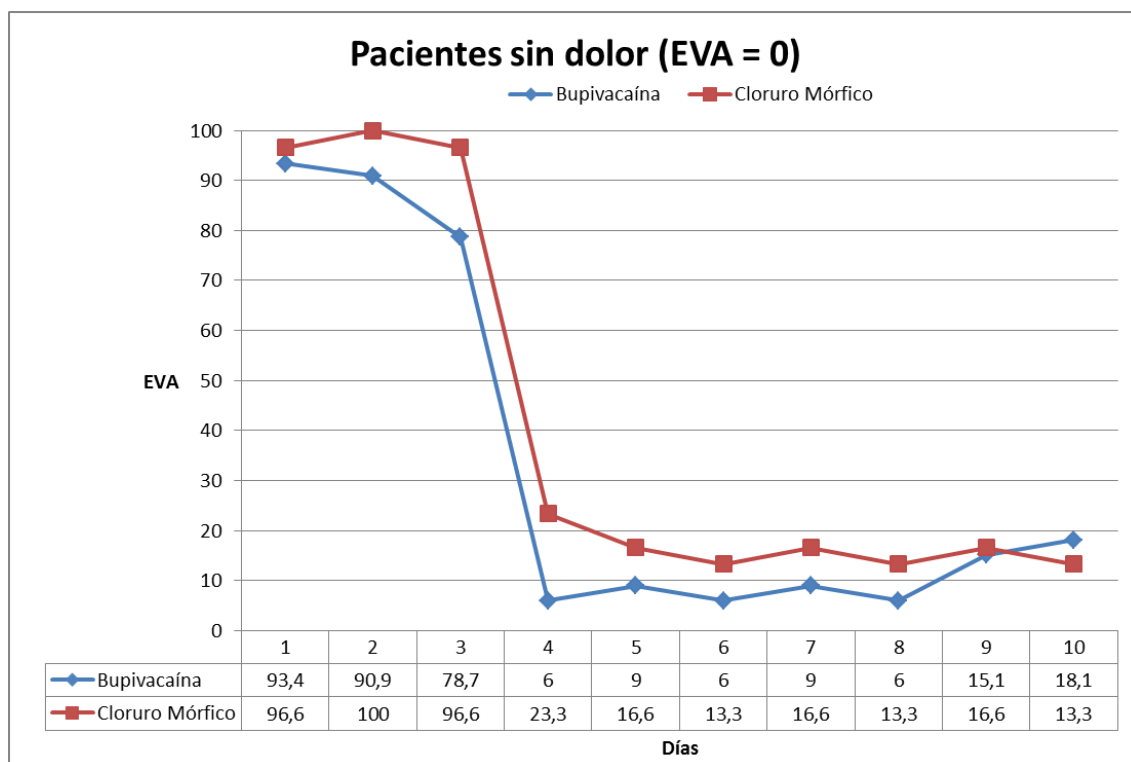
A la salida de quirófano (1); al ingreso en Reanimación (2); al alta de Reanimación (3).

Figura 1. Pacientes sin bloqueo.

Las diferencias entre ambos grupos fueron estadísticamente significativas a los 30 minutos a favor del grupo 2-BUP/MOR, tanto en el promedio de la EVA (0.06 grupo 2-BUP/MOR frente 0.72 grupo 1-BUP; $p=0.02$) como en el porcentaje de pacientes sin dolor (96.6% del grupo 2-BUP/MOR frente 78.7% del grupo 1-BUP; $p=0.03$) (Figura 2).

Así mismo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la valoración del dolor a las 24 horas tras cirugía favorable a grupo 2-BUP/MOR (1.5 frente 3.3;

$p<0.001$) (Figura 3). Los resultados fueron muy similares cuando se evaluó el porcentaje de pacientes sin dolor. A las 24 horas un 23.3% del grupo 2-BUP/MOR no tenía dolor mientras que en el grupo 1-BUP fue del 6% ($p=0,07$) (Figura 2).



Al ingreso en Reanimación (1), tras 10' (2), tras 30' (3) y durante 7 días después (4-10).

Figura 2. Pacientes sin dolor (EVA=0)

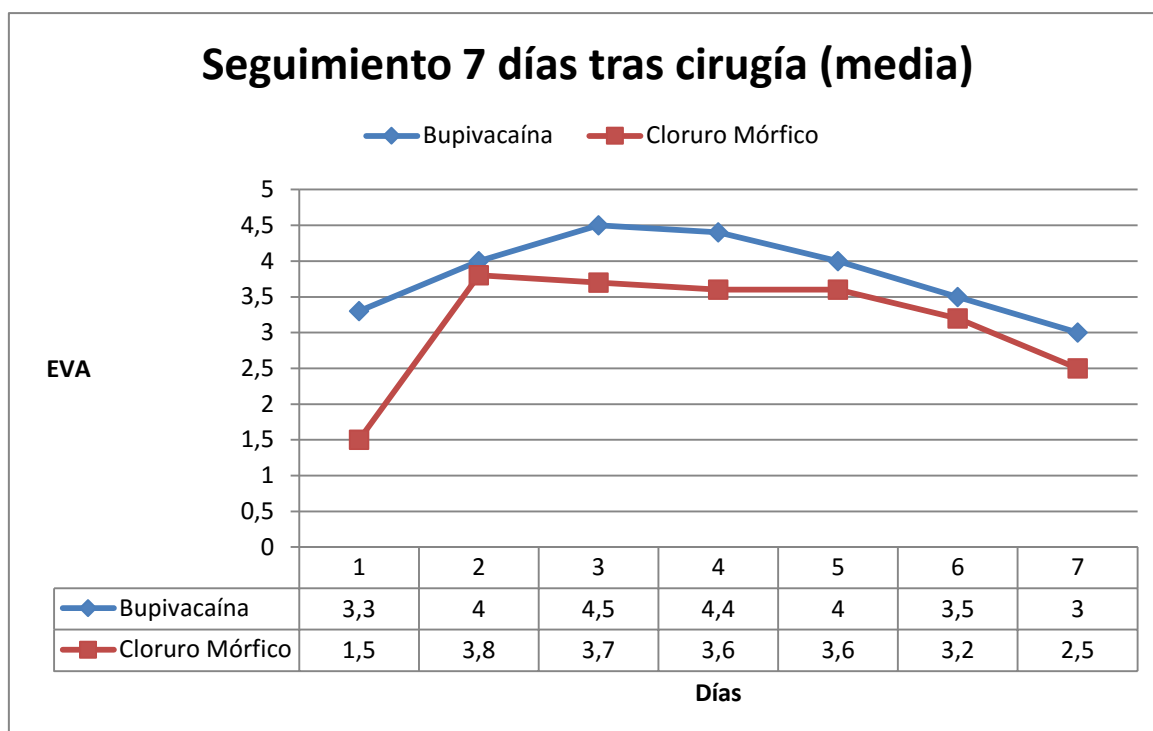


Figura 3. EVA de seguimiento 7 días tras cirugía (media)

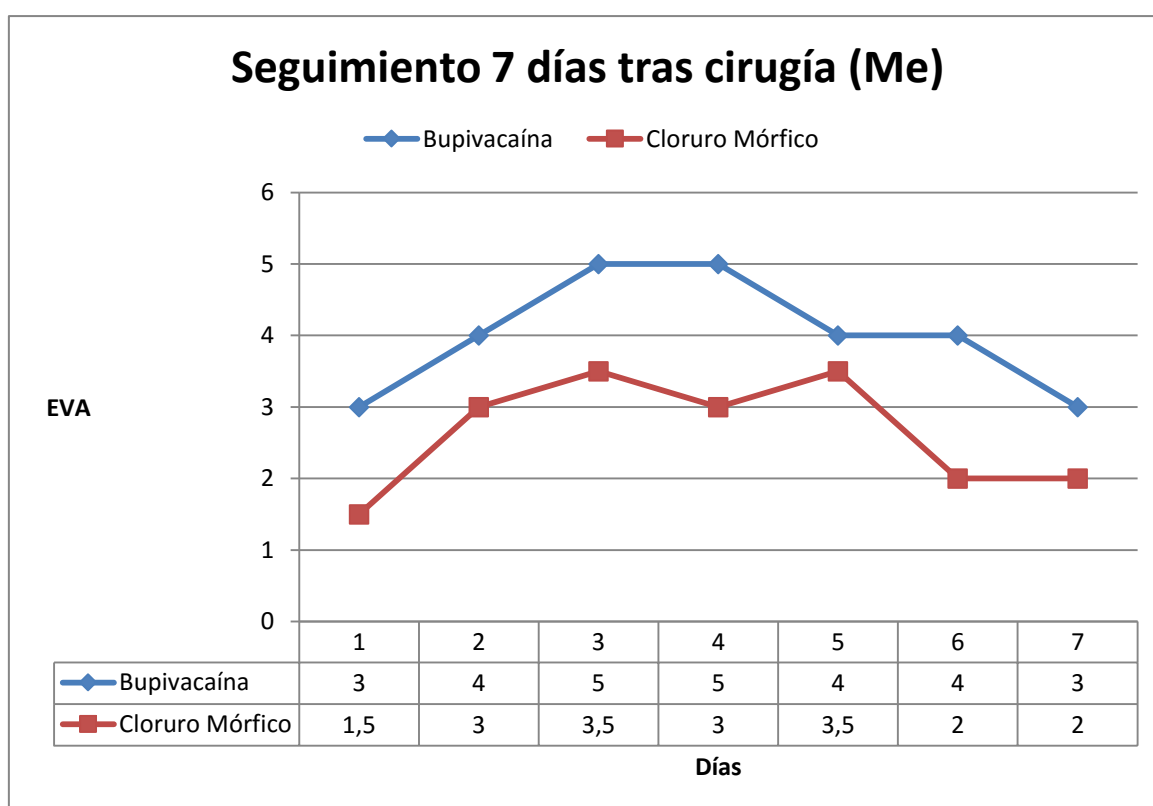


Figura 4. EVA de seguimiento 7 días tras cirugía (mediana)

El OR crudo de presentar dolor a las 24 horas de la cirugía fue de 4.71 (IC95: 0.89-24.85) ($p=0.07$) en el grupo 1-BUP comparado con el grupo 2-BUP/MOR. Como se comentó anteriormente un grupo de variables podían actuar como factor de confusión a la hora de evaluar la variable principal (EVA en cada determinado momento).

Día + 1 de seguimiento.

En el modelo de regresión logística se han incluido las siguientes variables potencialmente confusoras para evaluar su efecto sobre la variable de resultado principal; EVA al día 1 de seguimiento tras la cirugía. Las variables son: medicación en el estudio (bupivacaína o Cloruro mórfico), edad (categorizada en menores de 49 años y mayores de 49 años), sexo, IMC y duración de la cirugía (OR por cada 5 minutos de cirugía / OR por cada minuto de cirugía en el segundo modelo).

La inclusión de las variables en el modelo se ha hecho de forma escalonada o secuencial, de forma que podemos observar la influencia de cada variable sobre la variable de resultado y también sobre el resto de variables que ya se hubieran añadido.

De este modelo podemos decir que los sujetos tratados con bupivacaína tienen un OR de 8.7 ($p<0.05$) frente a los tratados con Cloruro mórfico de tener dolor (EVA \neq 0) durante el día 1 de seguimiento, ajustado por edad, sexo, IMC y duración de la cirugía.

También vemos que por cada 5 minutos de cirugía de más, aumenta un 44 % (OR 1.44) la EVA en el grupo de bupivacaína comparado con el de mórfico, o lo que es lo mismo un 7% (OR 1.07) por cada minuto de cirugía de más.

Del mismo modo se ha realizado otro modelo en el que se ha incluido como variable de resultado el tratamiento de rescate en el día 1 (rescate sí /no), ajustando por las mismas variables anteriores.

En este segundo modelo pudimos observar que los sujetos tratados con bupivacaína tienen un OR de 4.7 ($p < 0.05$) comparado con los sujetos tratados con Cloruro mórfico de tener que ser rescatados durante el día 1 de seguimiento.

4.4.3 Datos durante HOSPITALIZACIÓN

En la siguiente tabla (Tabla 5) se muestran los días de hospitalización así como el número de pacientes y el porcentaje en cada uno de los grupos de estudio.

	GRUPO 2 BUP/MOR (n=30)	GRUPO 1 BUP (n=33)	p
DATOS DE HOSPITALIZACIÓN			
Hospitalización día 1 (%)			1
▪ Sí	26 (86.7)	30 (90.9)	
Hospitalización día 2 (%)			0.66
▪ Sí	3 (10)	2 (6.1)	
Hospitalización día 3 (%)			1
▪ Sí	1 (3.3)	1 (3)	

Tabla 5. Datos de hospitalización

En ambos grupos hubo pacientes que fueron dados de alta a domicilio el mismo día de la intervención; el resto quedaron hospitalizados. El criterio del alta a domicilio fue determinado por el Servicio quirúrgico responsable realizándose el mismo seguimiento posterior que al resto de pacientes.

El 86.7% del grupo 2-BUP/MOR quedaron hospitalizados un día, el 10% dos días y el 3.3% precisaron tres días de hospitalización. En el grupo 1-BUP el 90.9% quedó un día hospitalizado, el 6.1% dos días y el 3% tres días.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

4.4.4 Datos de seguimiento en la SEMANA posterior a la cirugía

Tras la intervención quirúrgica se llevó a cabo un seguimiento de los pacientes durante siete días tras la cirugía. Se volvió a evaluar la variable principal (EVA) en cada uno de los días así como la posibilidad de aparición de posibles efectos adversos.

El dolor se recogió mediante la escala EVA, de 0 a 10, y se agrupó en los grupos siguientes:

- Ausencia de dolor/dolor leve: EVA 0-3.
- Dolor moderado: EVA 4-7.
- Dolor severo: EVA 8-10.

En el domicilio los pacientes recibían analgesia con dexketoprofeno utilizando como máximo 75mg vía oral al día (25mg/8h). No obstante, se amplió la cobertura analgésica con otros fármacos en el caso que precisaran medicación por mal control del dolor con lo anteriormente reseñado (a los pacientes no se les podía privar por su participación en el ensayo de más medicación o tratamientos que necesitaran estando éstos a su alcance). Estos otros analgésicos fueron paracetamol y/o metamizol (hasta 1g/8h y 500mg/8h respectivamente). De esta forma los pacientes, a lo largo de la primera semana de recogida de datos podían o no tomar nada de medicación o tomar morfínico (nivel hospitalario) o precisar monoterapia o biterapia analgésica.

Llama la atención que durante el seguimiento de los días tras la cirugía el dolor medido mediante escala EVA fue menor en el grupo 2-BUP/MOR, al que se le asoció morfínico intradural, que en el grupo 1-BUP (Figuras 2 y 3).

4.4.4.1 Día +1 de seguimiento

Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas para la variable EVA en el día +1 ($p<0,001$). La media fue de 1.5 (+/-1.2) en el grupo 2-BUP/MOR frente a 3.3 (+/-2.2) en el grupo 1-BUP ($p<0,001$).

Hubo ausencia de dolor (EVA=0) en el 23.3% de los pacientes a los que se les había administrado morfíco intradural frente al 6% del otro grupo ($p=0.07$). Los pacientes se repartieron según el grado de dolor como se muestra en la [Tabla 6](#).

	GRUPO 2 BUP/MOR (n=30)	GRUPO 1 BUP (n=33)	p
▪ Sin dolor-Dolor leve (EVA 0 - 3)	27 (90)	18 (54.5)	0.004
▪ Dolor moderado (EVA 4 -7)	3 (10)	13 (39.3)	*
▪ Dolor severo (EVA 8 -10)	0	2 (6)	*

*Datos clínicamente relevantes.

Tabla 6. Día + 1 de seguimiento

El 90% de los pacientes que recibieron morfíco intradural presentaron ausencia de dolor o éste era leve (EVA 0-3) frente al 54.5% de los pacientes que no recibieron morfíco intradural ($p<0.004$).

Un 10% de los pacientes que recibieron morfíco intradural presentaron dolor moderado (EVA 4-7) frente al 39.3% de los pacientes del grupo 1-BUP.

Ningún paciente del grupo que asociaba morfíco intradural presentó dolor severo (EVA 8-10) frente al 6% del grupo que no lo recibió.

En estos dos últimos subgrupos, dolor moderado y severo, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas pero los resultados obtenidos son

clínicamente relevantes, mostrándose una tendencia de menor dolor en aquellos individuos que recibieron morfíco intradural.

Respecto a las necesidades analgésicas también se obtuvieron resultados clínicamente relevantes ($p=0.48$). Los datos se muestran en la [Tabla 7](#).

	GRUPO 2 BUP/MOR (n=30)	GRUPO 1 BUP (n=33)	p
Rescate día 1 (%)			0.48
▪ Nada	15 (50)	12 (36.3)	*
▪ Morfíco	0	2 (6)	
▪ Biterapia analgésica	2 (6.6)	4 (12.1)	*
▪ Monoterapia analgésica	13 (43.3)	15 (45.4)	

*Datos clínicamente relevantes.

Tabla 7. Rescate día +1

No precisaron nada de analgesia el 50% de los pacientes del grupo 2-BUP/MOR frente el 36.3% del grupo 1-BUP.

Ninguno de los pacientes del grupo 2-BUP/MOR precisaron morfíco de rescate frente el 6% del grupo 1-BUP.

La biterapia analgésica se precisó en 6.6% del grupo 2-BUP/MOR frente al 12.1% del grupo 1-BUP.

La monoterapia analgésica se precisó en el 43.3% del grupo 2-BUP/MOR frente al 45.4% del grupo 1-BUP.

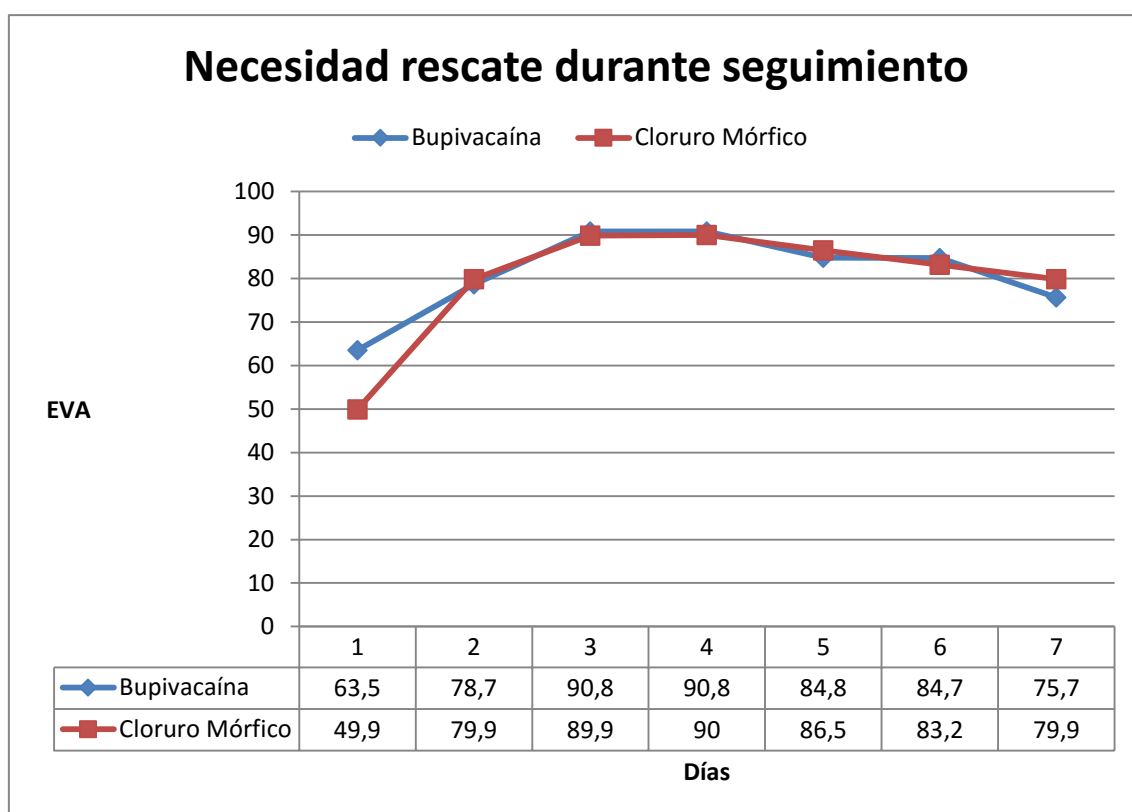


Figura 5. Necesidad de rescate durante el seguimiento

A continuación se muestran los datos recogidos para cada uno de los días de seguimiento. Al analizar estadísticamente los datos no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas desde el día +2 hasta el día +7, pero sí datos clínicamente relevantes (Figura 5).

4.4.4.2 Día +2 de seguimiento

La media de dolor medida mediante EVA fue de 3.8 en el grupo 2-BUP/MOR frente a 4 en el grupo 1-BUP.

Hubo ausencia de dolor (EVA=0) en el 16.6% de los pacientes a los que se les había administrado morfíco intradural frente al 9% del otro grupo.

Los pacientes se repartieron según el grado de dolor como se muestra en la [Tabla 8](#).

	GRUPO 2 BUP/MOR (n=30)	GRUPO 1 BUP (n=33)	p
▪ Sin dolor-Dolor leve (EVA 0 - 3)	16 (53.3)	14 (42.4)	0.67
▪ Dolor moderado (EVA 4 -7)	11 (36.6)	15 (45.4)	
▪ Dolor severo (EVA 8 -10)	3 (10)	4 (12.1)	

Tabla 8. Día +2 de seguimiento

El 53.3% de los pacientes que recibieron morfíco intradural presentaron ausencia de dolor o éste era leve (EVA 0-3) frente al 42.4% de los pacientes que no recibieron morfíco intradural (p=0.67).

Un 36.6% de los pacientes que recibieron morfíco intradural presentaron dolor moderado (EVA 4-7) frente al 45.4% de los pacientes del grupo 1-BUP.

Un 10% de los pacientes del grupo que asociaba morfíco intradural presentó dolor severo (EVA 8-10) frente al 12.1% del grupo que no lo recibió.

Las necesidades analgésicas se muestran en la [Tabla 9](#).

	GRUPO 2 BUP/MOR (n=30)	GRUPO 1 BUP (n=33)	p
Rescate día 2 (%)			0.45
▪ Nada	6 (20)	6 (18.1)	
▪ Mórfico	0	0	
▪ Biterapia analgésica	5 (16.6)	10 (30.3)	*
▪ Monoterapia analgésica	19 (63.3)	16 (48.4)	

*Datos clínicamente relevantes.

Tabla 9. Rescate día +2

No precisaron nada de analgesia el 20% de los pacientes del grupo 2-BUP/MOR frente al 18.1% del grupo 1-BUP.

Ningún paciente de ambos grupos precisó mórfico de rescate durante el segundo día de seguimiento.

La biterapia analgésica se precisó en 16.6% del grupo 2-BUP/MOR frente al 30.3% del grupo 1-BUP.

La monoterapia analgésica se precisó en el 63.3% del grupo 2-BUP/MOR frente al 48.4% del grupo 1-BUP.

4.4.4.3 Día +3 de seguimiento

Hubo ausencia de dolor (EVA=0) en el 13.3% de los pacientes a los que se les había administrado morfíco intradural frente al 6% del otro grupo. Los pacientes se repartieron según el grado de dolor como se muestra en la [Tabla 10](#).

La media de dolor medida mediante EVA fue de 3.7 en el grupo 2-BUP/MOR frente a 4.5 en el grupo 1-BUP.

	GRUPO 2 BUP/MOR (n=30)	GRUPO 1 BUP (n=33)	p
▪ Sin dolor-Dolor leve (EVA 0 - 3)	15 (50)	8 (24.2)	0.01
▪ Dolor moderado (EVA 4 -7)	10 (33.3)	23 (69.7)	
▪ Dolor severo (EVA 8 -10)	5 (16.6)	2 (6)	

Tabla 10. Día +3 de seguimiento

El 50% de los pacientes que recibieron morfíco intradural presentaron ausencia de dolor o éste era leve (EVA 0-3) frente al 24.2% de los pacientes que no recibieron morfíco intradural ($p<0.01$).

Un 33.3% de los pacientes que recibieron morfíco intradural presentaron dolor moderado (EVA 4-7) frente al 69.7% de los pacientes del grupo 1-BUP.

Un 16,6% de los pacientes que recibieron morfíco intradural presentó dolor severo (EVA 8-10) frente al 6% del grupo que no lo recibió.

Respecto a las necesidades analgésicas también se obtuvieron resultados clínicamente relevantes ($p=0.45$). Los datos se muestran en la [Tabla 11](#).

	GRUPO 2 BUP/MOR (n=30)	GRUPO 1 BUP (n=33)	p
Rescate día 3 (%)			0.45
▪ Nada	3 (10)	(6)	
▪ Mórfico	0	0	
▪ Biterapia analgésica	10 (33.3)	14 (42.4)	*
▪ Monoterapia analgésica	17 (56.6)	16 (48.4)	

*Datos clínicamente relevantes.

Tabla 11. Rescate día +3

No precisaron nada de analgesia el 10% de los pacientes del grupo 2-BUP/MOR frente al 6% del grupo 1-BUP.

Ningún paciente de ambos grupos precisó mórfico de rescate durante el tercer día de seguimiento.

La biterapia analgésica se precisó en el 33.3% del grupo 2-BUP/MOR frente al 42.4 del grupo 1-BUP.

La monoterapia analgésica se precisó en el 56.6% del grupo 2-BUP/MOR frente al 48.4% del grupo 1-BUP.

4.4.4.4 Día +4 de seguimiento

La media de dolor medida mediante EVA fue de 3.6 en el grupo 2-BUP/MOR frente a 4.4 en el grupo 1-BUP.

Hubo ausencia de dolor (EVA=0) en el 16.6% de los pacientes a los que se les había administrado morfíco intradural frente al 9% del otro grupo.

Los pacientes se repartieron según el grado de dolor como se muestra en la [Tabla 12](#).

	GRUPO 2 BUP/MOR (n=30)	GRUPO 1 BUP (n=33)	p
▪ Sin dolor-Dolor leve (EVA 0 - 3)	17 (56.6)	11 (33.3)	0.18
▪ Dolor moderado (EVA 4 -7)	11 (36.6)	19 (57.5)	
▪ Dolor severo (EVA 8 -10)	2 (6.6)	3 (9)	

Tabla 12. Día +4 de seguimiento

El 56.6% de los pacientes que recibieron morfíco intradural presentaron ausencia de dolor o éste era leve (EVA 0-3) frente al 33.3% de los pacientes que no recibieron morfíco intradural (p=0.18).

Un 36.6% de los pacientes que recibieron morfíco intradural presentaron dolor moderado (EVA 4-7) frente al 57.5% de los pacientes del grupo 1-BUP.

Un 6.6% de los pacientes del grupo que asociaba morfíco intradural presentó dolor severo (EVA 8-10) frente al 9% del grupo que no lo recibió.

Las necesidades analgésicas se muestran en la [Tabla 13](#).

	GRUPO 2 BUP/MOR (n=30)	GRUPO 1 BUP (n=33)	p
Rescate día 4 (%)			0.43
▪ Nada	3 (10)	2 (6)	
▪ Mórfico	0	0	
▪ Biterapia analgésica	9 (30)	15 (45.4)	*
▪ Monoterapia analgésica	18 (60)	15 (45.4)	

*Datos clínicamente relevantes.

Tabla 13. Rescate día +4

No precisaron nada de analgesia el 10% de los pacientes del grupo 2-BUP/MOR frente al 6% del grupo 1-BUP.

Ningún paciente de ambos grupos precisó mórfico de rescate durante el tercer día de seguimiento.

La biterapia analgésica se precisó en el 30% del grupo 2-BUP/MOR frente al 45.4 del grupo 1-BUP.

La monoterapia analgésica se precisó en el 60% del grupo 2-BUP/MOR frente al 45.4% del grupo 1-BUP.

4.4.4.5 Día +5 de seguimiento

La media de dolor medida mediante EVA fue de 3.6 en el grupo 2-BUP/MOR frente a 4 en el grupo 1-BUP.

Hubo ausencia de dolor (EVA=0) en el 13.3% de los pacientes a los que se les había administrado morfíco intradural frente al 6% del otro grupo.

Los pacientes se repartieron según el grado de dolor como se muestra en la [Tabla 14](#).

	GRUPO 2 BUP/MOR (n=30)	GRUPO 1 BUP (n=33)	p
▪ Sin dolor-Dolor leve (EVA 0 - 3)	15 (50)	14 (42.4)	0.93
▪ Dolor moderado (EVA 4 -7)	13 (43.3)	16 (48.4)	
▪ Dolor severo (EVA 8 -10)	2 (6.6)	3 (9)	

Tabla 14. Día +5 de seguimiento

El 50% de los pacientes que recibieron morfíco intradural presentaron ausencia de dolor o éste era leve (EVA 0-3) frente al 42.4% de los pacientes que no recibieron morfíco intradural (p=0.93).

Un 43.3% de los pacientes que recibieron morfíco intradural presentaron dolor moderado (EVA 4-7) frente al 48.4% de los pacientes del grupo 1-BUP.

Un 6.6% de los pacientes del grupo que asociaba morfíco intradural presentó dolor severo (EVA 8-10) frente al 9% del grupo que no lo recibió.

Las necesidades analgésicas se muestran en la [Tabla 15](#).

	GRUPO 2 BUP/MOR (n=30)	GRUPO 1 BUP (n=33)	p
Rescate día 5 (%)			0.06*
▪ Nada	4 (13.3)	4 (12.1)	
▪ Mórfico	1 (3.3)	0	
▪ Biterapia analgésica	8 (26.6)	18 (54.5)	*
▪ Monoterapia analgésica	17 (56.6)	10 (30.3)	

*Datos clínicamente relevantes.

Tabla 15. Rescate día +5

No precisaron nada de analgesia el 13.3% de los pacientes del grupo 2-BUP/MOR frente al 12.1% del grupo 1-BUP.

Hubo un paciente (3.3%) del grupo 2-BUP/MOR que al quinto día de la cirugía precisó administración de mórfico como rescate frente a ningún paciente del grupo 1-BUP.

La biterapia analgésica se precisó en el 26.6% del grupo 2-BUP/MOR frente al 54.5 del grupo 1-BUP.

La monoterapia analgésica se precisó en el 56.6% del grupo 2-BUP/MOR frente al 30.3% del grupo 1-BUP.

4.4.4.6 Día +6 de seguimiento

La media de dolor medida mediante EVA fue de 3.2 en el grupo 2-BUP/MOR frente a 3.5 en el grupo 1-BUP.

Hubo ausencia de dolor (EVA=0) en el 16.6% de los pacientes a los que se les había administrado morfíco intradural frente al 15.1% del otro grupo.

Los pacientes se repartieron según el grado de dolor como se muestra en la [Tabla 16](#).

	GRUPO 2 BUP/MOR (n=30)	GRUPO 1 BUP (n=33)	p
▪ Sin dolor-Dolor leve (EVA 0 - 3)	19 (63.3)	15 (45.4)	0.30
▪ Dolor moderado (EVA 4 -7)	9 (30)	16 (48.4)	
▪ Dolor severo (EVA 8 -10)	2 (6.6)	2 (6)	

Tabla 16. Día +6 de seguimiento

El 63.3% de los pacientes que recibieron morfíco intradural presentaron ausencia de dolor o éste era leve (EVA 0-3) frente al 45.4% de los pacientes que no recibieron morfíco intradural (p=0.30).

Un 30% de los pacientes que recibieron morfíco intradural presentaron dolor moderado (EVA 4-7) frente al 48.4% de los pacientes del grupo 1-BUP.

Un 6.6% de los pacientes del grupo que asociaba morfíco intradural presentó dolor severo (EVA 8-10) frente al 6% del grupo que no lo recibió.

Las necesidades analgésicas se muestran en la [Tabla 17](#).

	GRUPO 2 BUP/MOR (n=30)	GRUPO 1 BUP (n=33)	p
Rescate día 6 (%)			0.11
▪ Nada	5 (16.6)	4 (12.1)	
▪ Mórfico	1 (3.3)	0	
▪ Biterapia analgésica	7 (23.3)	16 (48.4)	*
▪ Monoterapia analgésica	17 (56.6)	12 (36.3)	

*Datos clínicamente relevantes.

Tabla 17. Rescate día +6

No precisaron nada de analgesia el 16.6% de los pacientes del grupo 2-BUP/MOR frente al 12.1% del grupo 1-BUP.

Hubo un paciente (3.3%) del grupo 2-BUP/MOR que al sexto día de la cirugía también precisó administración de mórfico como rescate frente a ningún paciente del grupo 1-BUP.

La biterapia analgésica se precisó en el 23.3% del grupo 2-BUP/MOR frente al 48.4 del grupo 1-BUP.

La monoterapia analgésica se precisó en el 56.6% del grupo 2-BUP/MOR frente al 36.3% del grupo 1-BUP.

4.4.4.7 Día +7 de seguimiento

La media de dolor medida mediante EVA fue de 2.5 en el grupo 2-BUP/MOR frente a 3 en el grupo 1-BUP.

Hubo ausencia de dolor (EVA=0) en el 13.3% de los pacientes a los que se les había administrado morfíco intradural frente al 18.1% del otro grupo.

Los pacientes se repartieron según el grado de dolor como se muestra en la [Tabla 18](#).

	GRUPO 2 BUP/MOR (n=30)	GRUPO 1 BUP (n=33)	p
▪ Sin dolor-Dolor leve (EVA 0 - 3)	23 (76.6)	19 (57.5)	0.20
▪ Dolor moderado (EVA 4 -7)	5 (16.6)	12 (36.3)	
▪ Dolor severo (EVA 8 -10)	2 (6.6)	2 (6)	

Tabla 18. Día +7 de seguimiento

El 76.6% de los pacientes que recibieron morfíco intradural presentaron ausencia de dolor o éste era leve (EVA 0-3) frente al 57.5% de los pacientes que no recibieron morfíco intradural (p=0.20).

Un 16.6% de los pacientes que recibieron morfíco intradural presentaron dolor moderado (EVA 4-7) frente al 36.3% de los pacientes del grupo 1-BUP.

Un 6.6% de los pacientes del grupo que asociaba morfíco intradural presentó dolor severo (EVA 8-10) frente al 6% del grupo que no lo recibió.

Las necesidades analgésicas se muestran en la [Tabla 19](#).

	GRUPO 2 BUP/MOR (n=30)	GRUPO 1 BUP (n=33)	p
Rescate día 7 (%)			0.62
▪ Nada	6 (20)	7 (21.2)	
▪ Mórfico	1 (3.3)	0	
▪ Biterapia analgésica	7 (23.3)	11 (33.3)	*
▪ Monoterapia analgésica	16 (53.3)	14 (42.4)	

*Datos clínicamente relevantes.

Tabla 19. Rescate día +7

No precisaron nada de analgesia el 20% de los pacientes del grupo 2-BUP/MOR frente al 21.2% del grupo 1-BUP.

Hubo un paciente (3.3%) del grupo 2-BUP/MOR que al séptimo día de la cirugía también precisó administración de mórfico como rescate frente a ningún paciente del grupo 1-BUP.

La biterapia analgésica se precisó en el 23.3% del grupo 2-BUP/MOR frente al 33.3 del grupo 1-BUP.

La monoterapia analgésica se precisó en el 53.3% del grupo 2-BUP/MOR frente al 42.4% del grupo 1-BUP.

Las mayores diferencias entre ambos grupos se objetivan en el *primer día de seguimiento* (probablemente en relación a la acción del mórfico) donde sí se objetivan diferencias estadísticamente significativas para EVA ($p<0.001$). En el resto de días de seguimiento no se objetivan diferencias estadísticamente significativas pero sí datos clínicamente relevantes:

- Tanto la media como la mediana de EVA es menor en el grupo que lleva morfíco intradural (grupo 2-BUP/MOR) que en el otro grupo, a lo largo de todo el seguimiento tras la cirugía (Figuras 3 y 4).
- El porcentaje de pacientes que se incluye en el grupo “sin dolor-dolor leve” (EVA 0-3) siempre es mayor en el grupo 2-BUP/MOR que en el grupo 1-BUP en todos los días de seguimiento.
- El porcentaje de pacientes que se incluye en el grupo “dolor moderado” (EVA 4-7) siempre es menor en el grupo 2-BUP/MOR que en el grupo 1-BUP en todos los días de seguimiento.
- Los pacientes agrupados en el grupo “dolor severo” (EVA 8-10) tienden a distribuirse con una mayor frecuencia en el grupo 1-BUP que en el grupo 2-BUP/MOR, a excepción del día +3 de seguimiento. También se equiparan estos porcentajes en los días +6 y +7.
- El porcentaje de pacientes que no precisa ningún rescate a lo largo de los días es mayor en el grupo 2-BUP/MOR que en el grupo 1-BUP, a excepción del último día de seguimiento (Figura 2).
- El 98.4% de los pacientes reclutados en el ensayo no precisó tomar morfíco en el domicilio para control del dolor. Hubo un único paciente (1.6%) que precisó tomarlo a partir del 5º día de seguimiento (este paciente perteneció al grupo 2-BUP/MOR).
- La biterapia analgésica fue más frecuente en el grupo 1-BUP que en el grupo 2-BUP/MOR, en todos los días de seguimiento. El mayor porcentaje de pacientes del grupo 2-BUP/MOR que precisaron biterapia se dio en el día +4 (30%) y del grupo 1-BUP se dio en el día +5 (54.5%).

Hasta el momento los datos obtenidos en el ensayo apoyan la hipótesis inicial de esta Tesis.

4.5 ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

En la [Tabla 20](#) se muestran los acontecimientos adversos en cada uno de los grupos de tratamiento. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas.

	GRUPO 2 BUP/MOR (n=30)	GRUPO 1 BUP (n=33)	RR (IC 95%)	p
Prurito (%)	2 (6.6)	0 (0)	-	0.22
Retención urinaria + sondaje vesical (%)	7 (23.3)	3 (9)	2.56 (0.72-9.03)	0.17*
NVPO (%)	0	1 (3)	0	1
Depresión respiratoria (%)	0	0	-	-
Somnolencia (%)	0	0	-	-
Otros: Fiebre (%)	1 (3.3)	0 (0)	-	0.47

Tabla 20. Acontecimientos adversos

El prurito es uno de los efectos secundarios más frecuentes asociados a la administración de morfina intradural; su incidencia según múltiples estudios oscila entre 0 y 100%. Las localizaciones típicas son la cara, cuello y parte superior del tórax aunque puede hacerse también generalizado. Este efecto secundario suele ser dosis dependiente y es originado por distintos mecanismos de acción.

El prurito se produjo en 2 pacientes del grupo 2-BUP/MOR (6.6%) y en ninguno del grupo 1-BUP, lo cual es compatible con los conocimientos científicos actuales.

La retención urinaria tras la administración de morfina intradural tiene una incidencia que oscila entre el 42% y el 80% y suele ser más frecuente en varones, ancianos y con hiperplasia benigna prostática. El mecanismo por el que se produce parece relacionado con la interacción del morfíco con los receptores medulares sacros, lo que

produce una inhibición del sistema parasimpático y consecuentemente una relajación del músculo detrusor de la vejiga induciéndose así una retención urinaria.

En el 23.3% (7 pacientes) del grupo 2-BUP/MOR se produjo retención urinaria que requirió sondaje vesical frente al 9% (3 pacientes) del grupo 1-BUP.

Las náuseas/vómitos postoperatorios (NVPO) es otro de los posibles efectos adversos tras la administración del mórfico intradural. Suelen ser el resultado de la migración del opiáceo por el líquido cefalorraquídeo y su interacción con los quimiorreceptores localizados en el área postrema.

En un único paciente se produjeron náuseas/vómitos postoperatorios (NVPO). Curiosamente este paciente pertenecía al grupo 1-BUP que no llevan asociado mórfico intradural, y por tanto sería menos esperable encontrar este acontecimiento adverso que en pacientes a los que se les asoció.

En ninguno de los grupos se produjo ni somnolencia ni depresión respiratoria.

Un único paciente del grupo 2-BUP/MOR (3.3%) presentó fiebre.

Tanto en el acontecimiento adverso prurito como en la retención urinaria se realizó un análisis estratificado tanto por sexo (Tabla 21) como por edad (Tabla 22) obteniéndose el siguiente resultado:

- **Por sexo:**

	GRUPO 2-BUP/MOR		GRUPO 1-BUP		p	
	(n=17)	(n=13)	(n=20)	(n=13)		
	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Prurito (%)	1 (5.8)	1 (7.6)	0	0	0.45	1
Retención urinaria+ sondaje (%)	5 (29.4)	2 (15.3)	1 (5)	2 (15.3)	0.07	1
Retención urinaria+ sondaje (RR) IC 95%	♂: 5.8 (0.75-45)				0.04	1
	♀: 1 (0.16-6)					

Tabla 21. Análisis estratificado por sexo

El prurito se produjo únicamente en el grupo 2-BUP/MOR, en 2 pacientes. Un paciente fue varón y otro mujer. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas.

Respecto a la retención urinaria ésta fue más frecuente en el grupo 2-BUP/MOR (7 pacientes) que en el grupo 1-BUP. De los 7 pacientes del grupo 2-BUP/MOR, 5 fueron varones (29.4%) y 2 mujeres (15.3%) frente 1 varón (5%) y 2 mujeres (15.3%) del grupo 1-BUP.

El riesgo relativo (RR) de presentar retención urinaria es de 5.8 (0.75-45) para varones frente a 1 (0.16-6) para mujeres, con un intervalo de confianza del 95%. Es decir, aquellos pacientes varones a los que se administra morfíco intradural tienen 5,8 veces mayor probabilidad de poder desarrollar retención urinaria que si no se les administra esa medicación. Por tanto, existe una asociación positiva o directa. Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,04$).

Por este motivo hay que hacer una selección minuciosa de los pacientes a los que se les administra morfina intradural como adyuvante del anestésico local; a la vista de los resultados de nuestro estudio parece que la administración en varones se asocia a una mayor probabilidad de producir retención urinaria.

En el caso de sexo mujer el riesgo relativo es de 1, no obteniéndose diferencias estadísticamente significativas.

- **Por edad:**

La mediana de la población es de 49 años. Creamos dos estratos para el análisis, uno por encima de 49 y otro igual o menor a 49 años.

	GRUPO 2-BUP/MOR		GRUPO 1-BUP		p	
	(n=10)	(n=20)	(n=19)	(n=14)		
	> 49	≤ 49	> 49	≤ 49	> 49	≤ 49
Prurito (%)	1 (10)	1 (5)	0	0	0.34	1
Retención urinaria+ sondaje (%)	3 (30)	4 (20)	2 (10.5)	1 (7.1)	0.07	0.37
Retención urinaria+ sondaje (RR) IC 95%	≤ 49: 2.8 (0.34-22.4)				0.30	0.37
	> 49: 2.8 (0.56-14.3)					

Tabla 22. Análisis estratificado por edad

El prurito se produjo en 2 pacientes del grupo 2-BUP/MOR. Un paciente se encontraba por encima de la mediana de la población y otro por debajo de la mediana. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas.

Respecto a la retención urinaria ésta fue más frecuente en el grupo 2-BUP/MOR (7 pacientes) que en el grupo 1-BUP (3 pacientes). De los 7 pacientes del grupo 2-BUP/MOR, 3 eran mayores de 49 años y 4 eran menores de esa edad, frente a 2

pacientes mayores de 49 años y 1 menor de 49 años en el grupo 1-BUP. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas por edad.

El riesgo relativo en ambos grupos fue de 2,8 por lo que el riesgo de desarrollar retención urinaria es el mismo en los dos estratos. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas.

5 DISCUSIÓN

Este estudio demostró que la adición de cloruro morfíco (50 µg) a una solución ultrabaja de bupivacaína hiperbárica (3mg) intradural consigue una eficacia analgésica superior en el postoperatorio inmediato (primeras 24 horas) y un menor bloqueo motor que la administración de bupivacaína hiperbárica a dosis estándar (5 mg) para cirugía de hemorroidectomía según técnica de Milligan-Morgan. Sin embargo, la adición de opiáceos puede llevar asociada mayor probabilidad de efectos adversos.

La hemorroidectomía de Milligan-Morgan ha sido considerada la técnica de referencia para el tratamiento quirúrgico de la enfermedad hemorroidal sintomática, asumiendo las complicaciones y morbilidad que este tipo de intervenciones presentan como estenosis, retardo en la cicatrización, persistencia de sangrado, retención urinaria, infección, incontinencia de diverso grado, o dolor postoperatorio prolongado, siendo ésta una de las complicaciones más temidas por parte de los pacientes y por la que muchos de ellos evitan la cirugía siendo contraproducente a medio y largo plazo ⁽¹²⁰⁾.

La hemorroidectomía convencional tiene la tasa más alta de complicaciones postoperatorias pero la tasa más baja de recurrencia. Muchos factores podrían estar implicados en el dolor postoperatorio después de una hemorroidectomía: la técnica quirúrgica (abierta ⁽²⁷⁾, cerrada ⁽²⁸⁾ etc.), la fuente de energía utilizada (diatermia, láser, Ligasure®, bisturí armónico, etc.) ⁽¹²¹⁻¹²⁴⁾, el uso de antibióticos ^(125,126), la técnica anestésica utilizada, el umbral de dolor individual ⁽¹²⁷⁾, etc. Un control óptimo del dolor podría conducir a un mayor confort para el paciente, una menor estancia hospitalaria, menores costos, menor morbilidad asociada, etc.

La hemorroidectomía Milligan-Morgan quizás sea la técnica quirúrgica más efectiva para el tratamiento quirúrgico de la enfermedad hemorroidal, por tener la menor tasa

de recidivas, pero también es la más dolorosa. El manejo del dolor asociado a la hemorroidectomía es un elemento clave; de ahí que optimizar el tratamiento del dolor en este tipo de intervención sea de gran interés y un verdadero reto a día de hoy, a pesar del desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas menos invasivas que las clásicas. Si podemos emplear un método que pueda prevenir complicaciones o efectos secundarios después de una hemorroidectomía y controlar el dolor a largo plazo, podemos hacer que un paciente se sienta más cómodo, reducir la duración de la hospitalización, ahorrar gastos médicos y reducir los trastornos del comportamiento después de cirugía.

Esta fue una de las motivaciones de nuestro estudio.

Nuestro trabajo se centró en la técnica clásica de Milligan-Morgan por ser la técnica más utilizada en Europa ⁽³¹⁾, la que se relaciona con un mayor dolor postoperatorio y porque era la que se estaba practicando en ambos hospitales participantes en el estudio en el momento en que se desarrolló el ensayo clínico.

A lo largo de las últimas décadas se han realizado multitud de estudios comparando diversas técnicas quirúrgicas en vistas a disminuir el dolor postoperatorio, principal complicación de la técnica gold standard: hemorroidectomía Milligan-Morgan.

Autores como Arroyo A, Gaj F, Ho YH, Johannsson HO, Arbman G, You SY et al ^(128–133) han realizado ensayos clínicos cuyo objetivo fue comparar a distintos niveles la hemorroidectomía cerrada (Ferguson) con la hemorroidectomía abierta (Milligan-Morgan). En ellos se estableció que la técnica cerrada se asocia a menor dolor postoperatorio, así como a una cicatrización más rápida de la herida, a un menor riesgo de sangrado postoperatorio pero a una mayor duración de la intervención ⁽¹³⁴⁾.

Resultados similares se han obtenido en ensayos prospectivos aleatorizados y en metaanálisis en relación al dolor postoperatorio, duración de la intervención y tiempo

para regresar a actividades laborales cuando se ha comparado la hemorroidopexia de grapado circular (Longo) en relación a Milligan-Morgan ⁽¹³⁵⁾.

Jaramillo LI, Beltran MA et al realizaron un estudio comparativo entre hemorroidectomía convencional (eligiendo técnica de Ferguson) y hemorroidectomía con Ligasure®, encontrando que aunque se reduzca el tiempo quirúrgico en la hemorroidectomía con Ligasure® no objetivaron diferencias en términos de dolor postoperatorio y complicaciones postquirúrgicas ⁽¹³⁶⁾.

Onieva-González, López-Guerra et al comparan la hemorroidectomía Milligan-Morgan mediante diatermia, versus sellado vascular en pacientes con hemorroides grado III y IV, sin obtener diferencias en cuanto a dolor ni otras complicaciones; sí encontraron significación estadística en una más rápida recuperación por parte del grupo de sellado vascular ⁽¹³⁷⁾.

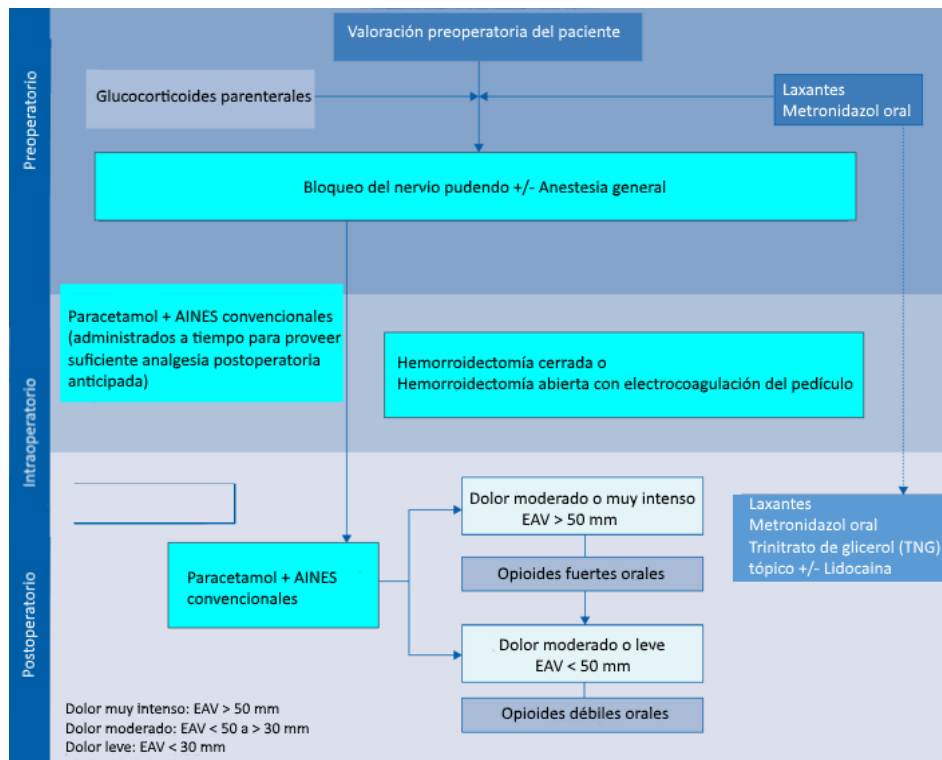
Aunque durante muchas décadas las hemorroidectomías escisionales como Milligan-Morgan han sido la referencia en el tratamiento quirúrgico de la enfermedad hemorroidal sintomática llevan una morbilidad asociada importante. Quizás por esto en los últimos años han ido surgiendo una serie de técnicas dedicadas a disminuir esos problemas de morbilidad. La búsqueda de un tratamiento quirúrgico indoloro para las hemorroides ha visto en los últimos años el advenimiento de nuevas modalidades basadas en principios diferentes de los principios de la hemorroidectomía convencional. Entre estas nuevas técnicas quirúrgicas, la desarterialización hemorroidal transanal (THD), representa un enfoque innovador que ha captado el interés de muchos cirujanos.

Giordano P, Ratto C, et al realizaron diversos estudios donde objetivaron ventajas respecto al dolor postoperatorio, estancia hospitalaria, baja laboral y complicaciones postoperatorias a favor de la técnica THD ^(37,138,139).

Noguerales et al concluyen tras la realización de un estudio prospectivo multicéntrico con 475 pacientes que la técnica THD guiada por Doppler y asociada a hemorroidopexia es una técnica fácilmente reproducible, segura, con franca aceptación por parte del paciente ya que produce una tasa muy baja de morbilidad, con escaso dolor postoperatorio, rápida reincorporación a la vida laboral y poca tasa de recurrencias. Sin embargo, son precisos estudios aleatorizados para confirmar y ampliar la eficacia y seguridad de la técnica THD como una alternativa a las técnicas escisionales ⁽³⁸⁾.

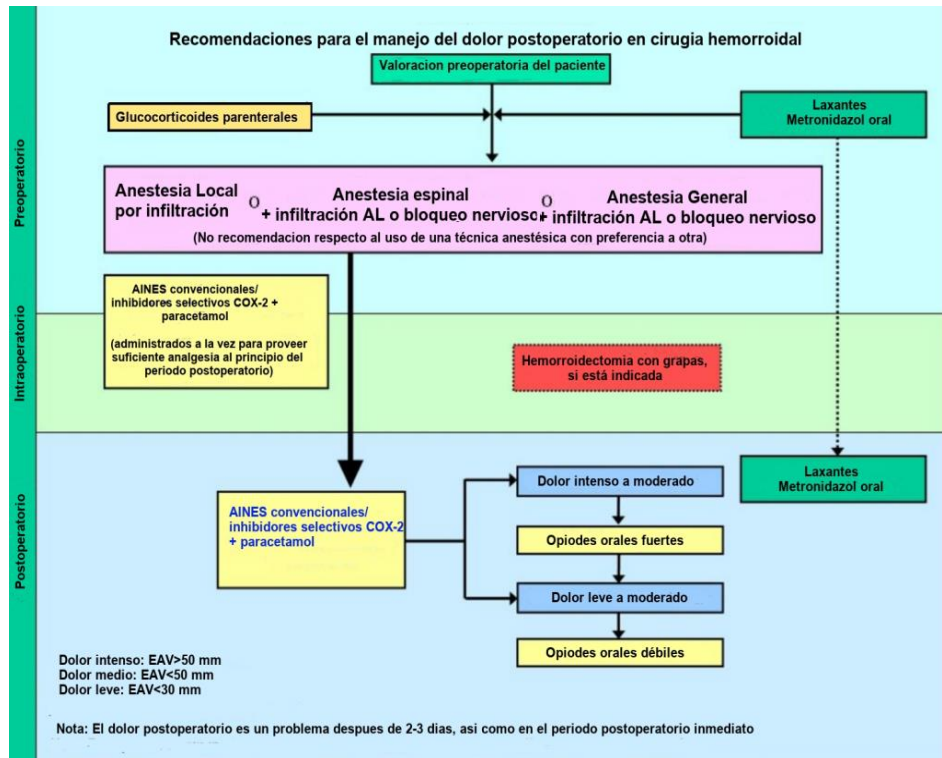
Muchos equipos quirúrgicos y de diferentes lugares geográficos han ido desarrollando esta técnica, cuyos mejores resultados se obtienen en hemorroides de grado menor a IV. Sus principales ventajas son el menor dolor postoperatorio y una recuperación más rápida que con otras técnicas ^(139–141). Sin embargo, con los estudios actualmente disponibles, se requieren ensayos clínicos y un seguimiento más largo para establecer el posible papel de esta técnica en comparación con otras intervenciones disponibles para el tratamiento de hemorroides.

En la actualidad la mayoría de las hemorroidectomías se llevan a cabo bajo anestesia intradural en gran parte de los centros. Sin embargo, las recomendaciones actuales del Grupo PROSPECT publicadas en 2016 establecen como una buena alternativa el bloqueo de nervios pudendos asociados o no a anestesia general ⁽¹⁴²⁾.



Extraído de <http://www.postoppain.org/> Grupo de Trabajo PROSPECT (edición 2016).

En sus recomendaciones anteriores (publicadas en año 2010) no hacían ninguna recomendación respecto a la preferencia del tipo de técnica anestésica, considerando la infiltración de AL, el bloqueo nervioso, la anestesia espinal o la anestesia general opciones igual de válidas, y sin decantarse por ninguna de ellas.



Extraído de <http://www.postoppain.org/> Grupo de Trabajo PROSPECT (edición 2010).

Nosotros preferimos realizar la hemorroidectomía bajo anestesia locorregional, técnica intradural, consiguiendo una anestesia “en silla de montar”.

La anestesia intradural es considerada una técnica sencilla, segura y rápida; se asocia con una incidencia baja de NVPO, somnolencia y dolor postoperatorio en comparación con otras técnicas anestésicas, como la anestesia general. Pero aunque es considerada un proceso sencillo con alto margen de seguridad no está exenta de riesgos ^(143,144).

Autores como Kushwaha R, Potchavit A, Lohsiriwat L, Nyström P, et al defienden la realización de esta cirugía bajo técnicas anestésicas exclusivamente locales. Ellos refieren posibilidad de realizar esta intervención en buenas condiciones quirúrgicas, menor dolor asociado y menores complicaciones como retención urinaria o cefalea. Sin embargo, sólo muestran datos en las primeras horas de postoperatorio así como enfatizan en que esa cirugía fue posible así tras informar preoperatoriamente de forma amplia a los pacientes acerca del curso postoperatorio que llevarían después ^(46,145–147).

Según algunos autores (Argov et al) a día de hoy la hemorroidectomía Milligan-Morgan puede ser realizada bajo anestesia local lo que podría superar a otras técnicas en términos de morbilidad, mortalidad, eficiencia a largo plazo y bajo costo ⁽¹⁴⁸⁾.

La cirugía anorrectal requiere anestesia profunda porque la zona presenta una inervación muy rica y es una zona muy reflexógena. Cirugías bajo un plano anestésico superficial pueden causar dolor intenso, movimiento reflejo del cuerpo, y situaciones graves como el espasmo laríngeo (reflejo de Brewer-Luckhardt).

En los últimos años la popularidad de la anestesia espinal ha ido creciendo encontrando estudios que buscan la anestesia espinal ideal, con efectos adversos mínimos. Estos objetivos pueden ser alcanzados con una correcta elección del AL y el uso de coadyuvantes para potenciar dicha anestesia espinal ⁽¹⁴⁹⁾.

Por esto nos planteamos que la adición de cloruro mórfico a una solución de anestésico local intradural potenciaría el efecto anestésico permitiendo bajar la dosis de anestésico local para el acto quirúrgico y por tanto disminuir efectos adversos asociados a la anestesia espinal.

En el estudio se midió la eficacia analgésica desde el intraoperatorio hasta la primera semana tras la intervención. Los métodos principales de medición fueron la escala visual analógica (EVA) y la necesidad de analgésicos de rescate.

La medición del dolor es una de las tareas más difíciles con las que se encuentra tanto el clínico como el investigador. El dolor, como toda experiencia emocional, es subjetivo; sólo el propio paciente conoce su dolor y su intensidad. En comparación con el dolor crónico, el dolor agudo es más fácil de medir. Al tratarse de un acontecimiento limitado en el tiempo, y de corta duración, es más fácilmente reproducible y no se ve afectado significativamente por otras variables. Por el contrario, el dolor crónico,

debido a los numerosos factores que inciden sobre él (psicológicos, sociales, ambientales, económicos y culturales) constituye un evento más complejo de cuantificar.

La medición ideal del dolor ha de ser sensible, libre de sesgos, válida, simple, exacta, fiable y barata ⁽¹⁵⁰⁾.

Además, los instrumentos utilizados deben aportar información inmediata de los sujetos, con exactitud y seguridad para éstos. La medición ideal debe proporcionar valores absolutos que incrementan la validez de las comparaciones del dolor efectuadas a lo largo del tiempo. La EVA es actualmente de uso universal porque es práctica, fiable, no invasiva, de fácil ejecución y nos permite reevaluar el dolor en el mismo paciente en momentos diferentes. Por estos motivos nosotros elegimos la escala EVA para evaluar el dolor de los pacientes del estudio. Es el método de elección empleado en muchos centros dedicados al manejo del dolor desde hace varias décadas ⁽¹⁵¹⁾.

La puntuación obtenida guarda una buena correlación con el dolor agudo, de manera que cualquier modificación en la puntuación representa un cambio en la sensación del dolor ⁽¹⁵²⁾.

Se ha demostrado que los pacientes no se ven necesariamente influidos por puntuaciones previas cuando se les solicitan nuevas mediciones. Hay que tener en cuenta que la puntuación en la escala puede variar sensiblemente a lo largo del tiempo debido a que la percepción del dolor se va modificando a medida que transcurren las horas aunque el estímulo causante permanezca constante. Por ello, la evaluación del dolor en la práctica clínica debe estar estructurada para extraer la mayor información útil posible a pesar de las variaciones en el tiempo ⁽¹⁵³⁾. Cuando se realizaba el seguimiento telefónico de los pacientes en la primera semana de postoperatorio se

intentó realizar la llamada de contacto a la misma hora de cada día, para evitar esas variaciones en el tiempo.

Mediante el estudio de la eficacia analgésica con la escala EVA y la necesidad de analgésicos de rescate objetivamos que el grado de analgesia fue mayor en el grupo 2-BUP/MOR que en el grupo 1-BUP durante las primeras 24 horas.

La bupivacaína es un anestésico local que produce un efecto estable y duradero a nivel espinal en relación a otros anestésicos locales. Antes se utilizaba más frecuentemente la lidocaína hasta que se asoció a toxicidad neurológica con la aparición de síntomas neurológicos transitorios (SNT). Esto ha hecho que la bupivacaína intratecal sea un fármaco de uso común para la anestesia intradural ⁽¹⁵⁴⁾. Sin embargo, en altas dosis, la bupivacaína intratecal puede producir un alto nivel de bloqueo sensitivo y motor, hipotensión arterial así como otros efectos deletéreos.

Existen diversos estudios en la literatura científica dedicados a comparar el efecto de diferentes dosis de bupivacaína intradural en distintas cirugías, asociándolos o no a opiáceos. Destacan estudios en cesáreas, cirugía traumatológica, urológica, etc.^(155–168).

Otros autores establecen que dosis de 4-5 mg de bupivacaína hiperbárica son suficientes para cirugía anorrectal ^(169–171).

Gudaityte J et al realizan un ensayo clínico en 2005 donde establecen 3 grupos de pacientes para someterse a cirugía anorrectal. En uno de ellos administran 7,5 mg de bupivacaína hiperbárica 0,5%, en otro 5 mg y en el tercero 4 mg. Concluyen que una dosis de 4-5 mg de bupivacaína hiperbárica espinal es la recomendada para cirugía anorrectal, siendo excesiva la dosis de 7,5 mg debido a un bloqueo sensorial y motor prolongado.

Gudaityte junto con otros autores realizan otro ensayo en 2009 donde incluyen a 152 pacientes para cirugía anorrectal; establecen que una dosis de 4 mg de bupivacaína hiperbárica produce un nivel similar de sensibilidad y bloqueo que una dosis de 5 mg, pero con una duración más corta y una recuperación más rápida. En ninguno de los casos añaden adyuvantes intratecales al anestésico local.

El uso de dosis más bajas de bupivacaína intratecal (por ejemplo, 3 mg) puede tener un mejor perfil de seguridad, pero existe un mayor riesgo de niveles insuficientes de anestesia y posible fallo de la técnica.

En nuestro ensayo clínico, mostramos que 3 mg de bupivacaína hiperbárica combinada con 50 microgramos de cloruro mórfico por vía intradural son suficientes para realizar hemorroidectomías según técnica de Milligan-Morgan. No se registró ningún fallo en la técnica neuroaxial y además no se realizó ninguna suplementación analgésica en el momento de la intervención. No hubo reconversión de técnica anestésica por fracaso de la técnica inicial.

Por otra parte, no se detectó una diferencia significativa entre los dos grupos en el tiempo desde la punción espinal hasta la obtención de condiciones quirúrgicas después de cinco minutos en posición sentada.

Gurbet et al realizaron un ensayo en el que utilizan en un grupo 5 mg de bupivacaína hiperbárica sola y en el otro grupo 2,5 mg asociados a 25 µg de fentanilo intradural para cirugía anorrectal ambulatoria (sinus pilonidal, polipectomía anal, fistulectomía y hemorroidectomía). Establece que la asociación de 25 µg de fentanilo a 2,5 mg de bupivacaína es suficiente para producir un bloqueo sensitivo y disminuir los requerimientos analgésicos en las primeras horas, pero a expensas de un aumento en la incidencia de prurito como efecto adverso del fentanilo intratecal.

Hay otro estudio llevado a cabo por Kim NY et al en Seúl-Corea, pero no aplicado a cirugía anorrectal como es nuestro caso, en el que se utiliza 1 mg de bupivacaína para

realizar anestesia espinal selectiva, asociado a fentanilo o sufentanilo intratecal, en pacientes ancianos sometidos a resección transuretral de próstata. Concluyen que se establece un bloqueo sensitivo adecuado para llevar a cabo dicha intervención pero ellos mismos reconocen que esta dosis ultrabaja puede no ser apropiada para otros tipos de cirugía ⁽¹⁷²⁾.

Pensamos que el éxito de estos últimos estudios en los que se utilizan dosis menores de 3mg de bupivacaína hiperbárica intradurales radica en la asociación a dosis de opiáceos de carácter lipofílico (fentanilo, sufentanilo, etc.). Los efectos de estos opiáceos se notan desde el momento de la administración, potenciando el efecto del AL, teniendo una duración máxima de hasta 2-3 horas, momento en el que la cirugía ya ha finalizado. Esto tiene importancia para cirugías que se plantean de forma ambulatoria. Esos opioides lipofílicos atraviesan rápidamente la barrera meníngea, sufren un importante secuestro en la grasa epidural y una gran recaptación vascular y se unen por igual a los receptores de la sustancia blanca y gris medular. Clínicamente esto redunda en un tiempo de latencia corto, una difusión rostral limitada y por lo tanto una banda analgésica espinal circunscrita al lugar de inyección y una duración de acción corta.

Nosotros quisimos estudiar resultados en relación a percepción del dolor pero una vez finalizada la intervención; por ello elegimos dosis de 3 mg de bupivacaína intradural, que nos permitiera realizar la intervención y lo asociamos a opiáceos pero de carácter hidrofílico (cloruro mórfico), en vistas a obtener analgesia más duradera, al menos en las primeras 12-24 horas de postoperatorio.

Los opioides hidrofílicos como morfina, atraviesan más lentamente las meninges, se unen en menor medida a la grasa epidural y de manera más fuerte a los receptores específicos de la sustancia gris, sufren una reabsorción plasmática lenta, manteniendo concentraciones mayores y por más tiempo en el LCR. Esto conlleva un inicio de

acción lento, una extensión analgésica espinal amplia y de mayor duración junto con una posibilidad de depresión respiratoria tardía. Nuestro estudio se planteó con hospitalización de los pacientes, por lo que no teníamos necesidad de una recuperación excesivamente rápida para cumplir criterios de alta a domicilio del paciente, aparte que eso nos permitía realizar un seguimiento de los pacientes ante la posibilidad de desarrollar efectos adversos en relación a la administración de morfina espinal (depresión respiratoria).

El descubrimiento de los receptores de opiáceos en las láminas del asta dorsal, en la década de los setenta, estimuló el estudio y la administración de estos fármacos en el neuroeje, práctica creciente que constituye una de las medidas de mayor impacto en el tratamiento de dolor agudo posquirúrgico e incluso en dolor crónico.

La adición de opiáceos a las soluciones anestésicas espinales persigue mejorar la calidad de la anestesia intraoperatoria y prolongar la analgesia postoperatoria; eso se consigue con los opiáceos lipófilos cuyo representante es el fentanilo y los opiáceos hidrófilos, cuyo representante es la morfina. El fentanilo, a las dosis actualmente recomendadas, menores de 25 µg, mejora la calidad de la anestesia y permite disminuir la dosis de anestésico local, pero tiene muy breve efecto analgésico, del orden de 1-3 horas; mientras que la morfina, por su carácter hidrosoluble, inicia su acción más tardíamente, hacia los 60 minutos, pero se prolonga por varias horas.

Wang en 1979 fue el primero en estudiar la morfina intratecal empleando dosis de 2 mg, que resultaron en altas proporciones de efectos secundarios. Durante los 38 años transcurridos desde entonces se han realizado gran cantidad de estudios, con diferentes dosis, cada vez más pequeñas, y en variados escenarios quirúrgicos.

La dosis óptima de morfina por vía neuroaxial es aquella que se asocia con el mayor beneficio analgésico y con el riesgo más bajo de efectos adversos.

Sutton y Carvalho establecen que la morfina intratecal administrada en dosis única es el fármaco de elección para control del dolor post cesárea. Dosis mayores de 100 µg intratecales pueden aumentar el tiempo analgésico pero a expensas de efectos secundarios como prurito, náuseas o vómitos. No presentaron ningún caso de depresión respiratoria ⁽¹⁷³⁾.

Nermin Girgin et al evaluaron la calidad analgésica y la gravedad de los efectos adversos cuando usaron distintas dosis de morfina intratecal asociada a 7,5 mg de bupivacaína hiperbárica para la realización de cesárea. En su estudio establecieron 5 grupos de tratamiento: todos ellos recibían la misma dosis de bupivacaína y se diferenciaban en la dosis de morfina intratecal: 0, 100 µg, 200 µg, 300 µg o 400 µg. Los requerimientos analgésicos fueron mayores en el grupo que no recibió morfina intradural respecto al resto de grupos; no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en eventos adversos salvo para el prurito. La dosis de 100 µg de morfina intratecal produce analgesia comparable a dosis tan altas como 400 µg, con un prurito significativamente menor ⁽¹⁷⁴⁾.

Kılıçkaya et al evaluaron la eficacia y efectos del uso de 25 µg fentanilo o 100 µg de morfina intradural asociados a 12,5 mg bupivacaína para artroplastia total de rodilla. Los pacientes del grupo que habían recibido morfina intradural tuvieron menores requerimientos analgésicos en el postoperatorio y precisaron el primer requerimiento analgésico más tarde que los que habían recibido fentanilo intradural. No hubo diferencias estadísticamente significativas en relación a náuseas y vómitos ⁽¹⁷⁵⁾.

Dichtwald S et al realizaron un estudio en el que utilizaron 4 µg/Kg de morfina intratecal comparándola con el uso de opiáceos intravenosos en cirugía hepatopancreática. Concluyen que una sola dosis de morfina intratecal previa a la cirugía ofrece un mejor control del dolor postoperatorio que el uso de opiáceos intravenosos siendo una alternativa adecuada ⁽¹⁷⁶⁾.

Vaquerizo-García V et al ejecutaron un estudio prospectivo aleatorizado en pacientes sometidos a fusión vertebral instrumentada. Un grupo recibió 3 µg/Kg de morfina intratecal antes del cierre de la herida quirúrgica y el otro grupo no lo recibió. Los pacientes que recibieron morfina intratecal presentaron una disminución estadísticamente significativa del dolor postoperatorio durante las primeras 48 h. En 24,1% de esos pacientes se presentaron complicaciones asociadas al uso de cloruro mórfico, tales como náuseas o vómitos, sin diferencias significativas respecto al grupo control ⁽¹⁷⁷⁾.

Meco et al realizaron un estudio con mórfico intradural en cirugía de hernia inguinal. Dividieron 2 grupos: uno asociaron a 7,5 mg bupivacaína intradural 100 µg de mórfico y en el otro grupo asociaron a la misma dosis de bupivacaína 400 µg de morfina intratecal. Para esta cirugía la dosis de 100 µg proporciona una analgesia comparable a una dosis de 400 µg pero con una incidencia menor de vómitos cuando se combina con dosis baja de bupivacaína hiperbárica ⁽¹⁷⁸⁾.

Ates Duman, Apiliogullari et al hicieron un estudio prospectivo en pacientes intervenidos de resección transuretral de próstata. Establecieron dos grupos de tratamiento: el grupo A recibía 5mg bupivacaína intradural junto con 50 µg de mórfico intradural, y el grupo B la misma bupivacaína con 25 µg de morfina intradural. Las características postoperatorias del dolor fueron similares entre los dos grupos. Sin embargo el prurito fue significativamente mayor en el grupo A ⁽¹⁷⁹⁾.

Estos han sido unos ejemplos de estudios en los que se ha analizado el uso de mórfico intradural; en la literatura existen multitud de estudios aplicados a cirugías de diferentes regiones anatómicas: cirugía torácica, cirugía cardíaca, cirugía colorrectal, cirugía aórtica, cirugía urológica, cirugía obstétrica, cirugía traumatológica, cirugía vascular, ginecológica, etc.

Las dosis utilizadas en los diferentes estudios fueron muy variables, pero en general se objetiva una asociación dosis dependiente en relación a la aparición de efectos adversos. A mayor dosis utilizada mejores niveles analgésicos pero también mayor probabilidad de efectos adversos. Por ello las guías de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA) recomiendan una monitorización respiratoria de cada hora durante las 12 primeras horas tras la administración de una dosis única de morfina intratecal y, luego, cada 2 horas las siguientes 12 horas ⁽⁹¹⁾.

A nivel de cirugía proctológica también existen estudios en los que se utiliza la morfina intradural como principal analgésico; no obstante, el volumen bibliográfico es mucho menor que con otros tipos de intervenciones.

Un grupo de anestesiólogos en Ciudad de La Habana realizaron un estudio experimental en 2009 en 210 pacientes que fueron intervenidos de cirugía proctológica. Establecieron 3 grupos de tratamiento: grupo 1 con 3 µg/Kg de morfina intratecal, grupo 2 con 4 µg/kg y Grupo 3 con 5 µg/Kg. Concluyeron, según la duración analgésica y los efectos adversos que encontraron en su estudio, que la dosis de 4 µg/kg parece ser la más recomendable para la analgesia postoperatoria con morfina intratecal en cirugía proctológica ⁽¹⁸⁰⁾.

Helio Moreira et al evaluaron el uso de la adición de morfina a bupivacaína espinal para el control del dolor en pacientes que se sometieron a hemorroidectomía abierta. Establecieron dos grupos de tratamiento: en el grupo 1 administraron 80 µg de cloruro mórfico junto con 7 mg de bupivacaína intradural, y en el grupo 2 se administró solamente 7 mg de bupivacaína. Su conclusión fue que la morfina proporciona un mejor control del dolor entre 6 y 12 horas después de la hemorroidectomía. Sin embargo, las complicaciones postoperatorias, incluyendo prurito cutáneo (30%) y retención urinaria (15%), deben considerarse como un aspecto negativo de este procedimiento ⁽¹⁸¹⁾.

La combinación espinal de bupivacaína y morfina puede ser una opción interesante para este tipo de intervención, la hemorroidectomía. Sin embargo, el uso de opioides en el neuroeje puede presentarse con eventos adversos, como prurito, retención urinaria, náuseas, vómitos, somnolencia y depresión respiratoria entre otros.

Nuestra elección del cloruro mórfico como opioide intratecal se basó en su semivida más larga en comparación con otros opioides como fentanilo tratando de obtener una duración analgésica mayor en el postoperatorio ^(99,182).

La dosis de morfina intradural que nosotros elegimos para utilizar en el ensayo fue una dosis media (50 µg) con el fin de mejorar y prolongar la calidad analgésica y al mismo tiempo reducir en la medida de lo posible los efectos adversos generados por los opiáceos.

La medida del dolor de los pacientes mediante escala EVA mostró ausencia de dolor tanto al inicio de la intervención como al final de la cirugía (EVA=0). Estos datos son concordantes puesto que en esos momentos existe un bloqueo sensitivo por parte del AL intradural. La dosis de 50 µg de cloruro mórfico nos permitió disminuir la dosis de AL intradural a 3mg, cantidad suficiente para poder llevar a cabo la hemorroidectomía.

El efecto analgésico permaneció con el traslado del paciente a Reanimación; hubo ausencia de dolor en porcentajes mayores en el grupo que asociaba mórfico intradural que en el que no lo asociaba. Pero esas diferencias empezaron a acrecentarse a partir de los 30 minutos de estancia en Reanimación momento en el que se obtienen diferencias estadísticamente significativas ($p=0.02$). La explicación a este fenómeno radica en que mientras en el grupo 1-BUP el efecto analgésico del AL disminuye progresivamente sin quedar analgesia residual, en el grupo 2-BUP/MOR aunque el efecto del AL finalice existe analgesia originada por el mórfico intradural.

Esto explica que la necesidad de rescate sea mayor en el grupo 1-BUP que en el grupo 2-BUP/MOR ya desde Reanimación. La necesidad de rescate se produjo en dos

casos (6.6%) del grupo 2-BUP/MOR y en 8 casos del grupo 1-BUP (24.2%). No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.08$), quizás por tamaño muestral, pero los resultados sí tienen una relevancia clínica, en favor del efecto del morfíno intradural. El rescate se realizó con 50 mg iv de dexketoprofeno en los dos pacientes del grupo 2-BUP/MOR. Los pacientes del grupo 1-BUP recibieron 50 mg iv de dexketoprofeno (5 pacientes=15.1%), con dexketoprofeno+ 3mg cloruro morfíno (en 2 pacientes=6%) y con dexketoprofeno+2g metamizol (1 paciente=3%).

Por tanto, en el grupo 2-BUP/MOR no hubo ineficacia de la técnica en ningún caso y en el grupo 1-BUP la técnica fue ineficaz en 2 casos (6%).

Se hizo un registro del nivel más alto del dermatoma alcanzado por el bloqueo sensitivo. El promedio del nivel más alto del bloqueo sensitivo fue mayor en el grupo 1-BUP (nivel T11). No se obtuvieron diferencias clínicamente significativas al comparar ambos grupos. Los principales determinantes del nivel del bloqueo sensitivo son la dosis del fármaco empleado, el volumen en el que se administra ese fármaco, la turbulencia creada en el LCR al administrarlo, y la baricidad del anestésico local empleado. Lo esperable respecto al nivel de bloqueo sensitivo era obtener un nivel algo más alto en el grupo 1-BUP que en el grupo 2-BUP/MOR, como así sucede (T11 vs. T12), ya que la dosis de anestésico local es menor en el grupo 2-BUP/MOR que en el grupo 1 (teniendo en cuenta que se administran en el mismo volumen total=2ml).

El bloqueo sensitivo más frecuente fue el nivel lumbar en ambos grupos pero se objetiva que el bloqueo sensitivo torácico fue más frecuente en el grupo 1-BUP que en el grupo 2-BUP/MOR (24.2% vs. 3.5%). No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.08$) pero estos datos son coherentes y concuerdan con los conocimientos actuales.

La duración de la cirugía fue otro de los parámetros que se evaluaron en el estudio. La duración de la cirugía osciló entre 28 minutos (+/- 11.1) para el grupo 2-BUP/MOR y

20.4 (+/- 9.2) minutos para el grupo 1-BUP. Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas que obligó a realizar análisis de regresión lineal para descartar que esta variable actuara como factor de confusión.

Un mayor tiempo de cirugía implica una mayor manipulación quirúrgica por lo que lo esperable a priori sería que los pacientes del grupo 2-BUP/MOR tuvieran más dolor postoperatorio que los del grupo 1-BUP. Los resultados que obtuvimos en este sentido es que los requerimientos analgésicos del grupo 2-BUP/MOR eran menores que los del grupo 1-BUP, a pesar del mayor tiempo de cirugía, lo que apoya nuestra hipótesis inicial (la administración de cloruro mórfico a una solución de anestésico local intradural en pacientes sometidos a hemorroidectomía permite disminuir la dosis de anestésico local, mejora la analgesia postoperatoria y facilita la movilidad temprana de los pacientes).

Otro aspecto evaluado fue el grado de bloqueo motor en ambos grupos. Aquí se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.02$). Un 76.6% de los pacientes del grupo 2-BUP/MOR no tuvieron bloqueo motor frente al 48.4% del grupo 1-BUP al inicio de la intervención. Esto concuerda con las dosis utilizadas de AL intradural. Dosis bajas (3 mg) de bupivacaína hiperbárica frente a dosis estándar (5 mg) justifica estos resultados. La ventaja de esta situación es que los propios pacientes pudieron colocarse en la posición quirúrgica por ellos mismos, sin necesidad de ayuda externa.

El bloqueo motor evaluado mediante escala basada en Bromage fue menor en el grupo 2-BUP/MOR; hubo ausencia de bloqueo motor al finalizar la cirugía en el 43.3% de los pacientes del grupo 2-BUP/MOR frente al 18.1% de los del grupo 1-BUP ($p=0.03$).

Un menor porcentaje de pacientes del grupo 2-BUP/MOR tuvieron bloqueo motor comparado con el grupo 1-BUP (23.3% frente 51.5%; $p=0.02$). Entre los que tuvieron

algún grado de bloqueo motor, el tiempo hasta el mismo fue ligeramente más largo en el grupo 2-BUP/MOR que en el grupo 1-BUP (7.8 vs. 4.8 minutos; $p=0.12$). Al final de la cirugía 17 pacientes (56.6%) del grupo 2-BUP/MOR tuvieron una puntuación inferior a 5 en la escala Bromage, mientras que en el grupo 1-BUP fueron 27 (81.8%) ($p=0.03$).

La presencia/ausencia de bloqueo motor se evaluó también en Reanimación. Éste fue menor en el grupo 2-BUP/MOR que en el grupo 1-BUP. Hubo ausencia de bloqueo motor (Bromage=5) al ingreso en Reanimación en el 43.3% del grupo 2-BUP/MOR y en el 21.2% del grupo 1-BUP ($p=0.06$). Al alta de Reanimación a planta no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el grado de bloqueo motor.

El porcentaje de pacientes sin bloqueo motor al alta de Reanimación era menor en el grupo 2-BUP/MOR que en el grupo 1-BUP: esto es justificado de nuevo por el grado de enmascaramiento del ensayo, y por tanto, por la subjetividad de quienes recogían los datos.

Los efectos secundarios de los opioides neuroaxiales son el talón de Aquiles de este tipo de analgesia ya que puede interferir con la evolución postoperatoria en forma significativa. Afortunadamente los efectos más graves como la depresión respiratoria se presentan en muy raras ocasiones ⁽¹⁸³⁾.

El efecto secundario más frecuente de los opioides neuroaxiales es el **prurito**, generalmente localizado a nivel facial, cervical y parte superior del tórax; su incidencia es muy variable (de 0 hasta un 100%) según fuentes consultadas. Su aparición parece ser dosis dependiente, más frecuentemente aparece con la administración intratecal y es originado por diferentes mecanismos de acción.

Este efecto secundario está en relación con la acción del opioide sobre los receptores de los cuernos dorsales de la médula espinal y puede ser tratado con agonistas puros de los receptores μ (naloxona y naltrexona), agonistas-antagonistas de los receptores μ (nalbufina y el butorfanol), y con medicamentos no narcóticos con efectos sobre los receptores μ o acciones periféricas (propofol). Aunque los opiáceos provocan liberación de histamina desde los mastocitos, éste no parece ser el mecanismo causante del prurito ^(184,185).

Existen diversos estudios en los que se compara el uso de morfina intradural con otros adyuvantes de la anestesia espinal (clonidina ⁽¹⁸⁶⁾, dexmetomidina ⁽¹⁸⁷⁾, etc.) u otras técnicas anestésicas (bloqueo de plexo lumbar ⁽¹⁸⁸⁾, etc.) para diversas intervenciones quirúrgicas, y los resultados establecen que el uso de morfina intradural se relaciona directamente con la aparición de prurito. La incidencia es variable según estudios: Carvalho refiere incidencias superiores al 70% tanto con 50 μ g como con 100 μ g de morfina intradural. Xiaofei establece incidencias de 32.5% con la administración de 100 μ g intradurales de morfina. Sarvela establece cifras del 65% para 100 μ g de morfina intradural, 91% para 200 μ g ⁽¹⁸⁹⁾.

En nuestro estudio, el prurito se produjo en 2 pacientes del grupo 2-BUP/MOR (6.6%) y en ninguno del grupo 1-BUP, lo cual es compatible con los conocimientos científicos actuales y los estudios consultados. En nuestro ensayo se realizó un estudio estratificado por sexo y por edad. El prurito se produjo únicamente en el grupo 2-BUP/MOR, en 2 pacientes. Un paciente fue varón y otro mujer. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas. Teniendo en cuenta la edad (en base a la mediana de la población=49 años), un paciente se encontraba por encima de la mediana de la población y otro por debajo de la mediana. Tampoco se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas.

Nuestra incidencia de prurito fue mucho más baja que en la bibliografía consultada probablemente por la menor dosis utilizada de morfíco intradural respecto a otros estudios. No utilizamos medicación profiláctica para este evento.

La **retención urinaria** tras la administración de morfina intradural tiene una incidencia que oscila en diferentes trabajos entre el 42% y el 80% y suele ser más frecuente en varones, ancianos y con hiperplasia benigna prostática ⁽¹⁹⁰⁾. El mecanismo por el que se produce parece relacionado con la interacción del morfíco con los receptores medulares sacros, lo que produce una inhibición del sistema parasimpático y consecuentemente una relajación del músculo detrusor de la vejiga induciéndose así una retención urinaria.

En el 23.3% (7 pacientes) del grupo 2-BUP/MOR se produjo retención urinaria que requirió sondaje vesical frente al 9% (3 pacientes) del grupo 1-BUP.

De los 7 pacientes del grupo 2-BUP/MOR, 5 fueron varones (29.4%) y 2 mujeres (15.3%) frente 1 varón (5%) y 2 mujeres (15.3%) del grupo 1-BUP.

El riesgo relativo (RR) de presentar retención urinaria es de 5.8 (0.75-45) para varones frente a 1 (0.16-6) para mujeres, con un intervalo de confianza del 95%. Es decir, aquellos pacientes varones a los que se administra morfíco intradural tienen 5.8 veces mayor probabilidad de poder desarrollar retención urinaria que si no se les administra esa medicación. Por tanto, existe una asociación positiva o directa. Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.04$).

En el caso de sexo mujer el riesgo relativo es de 1, no obteniéndose diferencias estadísticamente significativas.

Por este motivo hay que hacer una selección minuciosa de los pacientes a los que se les administra morfina intradural como adyuvante del anestésico local; a la vista de los

resultados de nuestro estudio parece que la administración en varones se asocia a una mayor probabilidad de producir retención urinaria.

La frecuencia de retención urinaria en nuestro ensayo clínico fue menor que en otros estudios probablemente a que la dosis que utilizamos de cloruro mórfico intradural fue menor (50 µg). Sin embargo, sí existe ese riesgo y recomendamos una selección minuciosa de pacientes que recibirán morfina intradural como adyuvante anestésico, particularmente en varones con hiperplasia prostática benigna.

Respecto a la retención urinaria ésta fue más frecuente en el grupo 2-BUP/MOR (7 pacientes) que en el grupo 1-BUP (3 pacientes). De los 7 pacientes del grupo 2-BUP/MOR, 3 eran mayores de 49 años y 4 eran menores de esa edad, frente a 2 pacientes mayores de 49 años y 1 menor de 49 años en el grupo 1-BUP. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas por edad. El riesgo relativo en ambos grupos fue de 2.8 por lo que el riesgo de desarrollar retención urinaria es el mismo en los dos estratos. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas.

Las **náuseas y vómitos** postoperatorios pueden ser algunos de los posibles eventos adversos asociados con la administración intradural de morfina, debido a la migración del opioide a través del líquido cefalorraquídeo y su interacción con quimiorreceptores en el área postrema ⁽¹⁸³⁾. Se presenta con una frecuencia del 30 al 75 % tras administrar morfina intratecal (y del 17 al 24% tras morfina peridural). Suele iniciarse a partir de las primeras 3-4 horas tras la aplicación espinal de opioides, y al igual que el prurito, es dosis dependiente ⁽¹⁹¹⁾.

En nuestro estudio la incidencia de estos efectos adversos fue baja y no hemos detectado ninguna diferencia con respecto al grupo de control. Sólo en un único paciente se produjeron náuseas/vómitos postoperatorios (NVPO); curiosamente este paciente pertenecía al grupo 1-BUP que no llevaba asociado mórfico intradural, y por

tanto sería menos esperable encontrar este acontecimiento adverso que en pacientes a los que se les asoció. No obstante las causas de NVPO son muy variables, y no necesariamente tienen que tener relación con la medicación empleada en el ensayo (192).

El efecto secundario más temido de los opioides neuroaxiales es el desarrollo de **depresión respiratoria**, la cual se relaciona con una importante morbilidad. Es debida a la migración rostral de los opioides y su acción en el bulbo espinal. Los estudios con dosis mínimas de hasta 200 µg de morfina subaracnoidea, como el nuestro, han mostrado que la depresión respiratoria no es un problema.

Para la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA), la depresión respiratoria consecutiva a la administración de opiáceos puede definirse como frecuencia menor a 10 respiraciones/min, saturación arterial de oxígeno inferior al 90%, hipercapnia mayor de 50 mm Hg o signos clínicos como somnolencia, sedación, apnea periódica o cianosis (91).

La dificultad para definir una depresión respiratoria junto con la variabilidad de las dosis empleadas ha impedido determinar su verdadera incidencia (193). Una dosis única de morfina de 100 a 250 µg podría causar depresión entre el 0.01 y el 7% (y entre el 0.08 y el 3% con la administración epidural de 3 mg).

El riesgo de depresión respiratoria es considerablemente mayor en ciertos enfermos, como los pacientes de edad avanzada, en los sujetos obesos mórbidos, en los enfermos con apnea obstructiva del sueño y en los pacientes con patologías cardiovasculares. Sin embargo puede presentarse en enfermos sin factores particulares de riesgo. De ahí la importancia de una vigilancia continua postoperatoria.

En ninguno de los grupos del estudio se produjo depresión respiratoria.

Otros efectos secundarios son atribuidos a la aplicación de opiáceos neuroaxiales, como hipotermia ⁽¹⁹⁴⁾, somnolencia, hipoacusia ⁽¹⁹⁵⁾, etc. Aunque no era el objetivo del ensayo no se detectó ninguno de estos efectos adversos. Un único paciente del grupo 2-BUP/MOR (3.3%) presentó fiebre.

Limitaciones y fortalezas del estudio

El estudio fue concebido como un ensayo clínico por lo que posee un nivel de evidencia muy alto en base a los conocimientos científicos actuales.

El trabajo fue realizado en dos centros hospitalarios; el hecho de incluir investigadores y pacientes de distintos centros implica a priori que las conclusiones obtenidas sean más representativas que si se realiza en un único centro, y la extrapolación de los resultados a una población general podrá efectuarse con un mayor margen de confianza.

El ensayo se sometió a las normas de buena práctica clínica con visitas de monitorización periódicas; el cumplimiento de estas normas proporciona una garantía pública de la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki, así como también garantiza la autenticidad de los datos y resultados obtenidos.

Cuando se diseñó el estudio la técnica quirúrgica más frecuentemente utilizada en ambos hospitales era la hemorroidectomía según Milligan-Morgan. Pero al poco tiempo, en uno de los centros (HUPA), se disminuyó drásticamente esta técnica en favor de otras nuevas como la THD. Esa época coincidió parcialmente con el período de reclutamiento de los pacientes de nuestro ensayo; eso afectó a nuestro estudio al disminuir el número de pacientes que podíamos reclutar, lo que condicionó un tamaño muestral menor del esperado inicialmente. Queremos destacar este hecho como la principal limitación del presente estudio: el tamaño muestral resultó insuficiente para alcanzar una significación estadística en algunas variables secundarias y en algunos

análisis de subgrupos. Pensamos que si se hubieran podido reclutar más pacientes los resultados estadísticos hubieran favorecido más nuestra hipótesis inicial, a raíz de los resultados obtenidos.

Aunque el ensayo clínico no fue en sentido estricto doble ciego, la técnica de enmascaramiento empleada (simple ciego con evaluación ciega por terceros) ofrece una buena protección frente a posibles sesgos derivados de la evaluación subjetiva tanto por parte del paciente, como por parte de los observadores.

Cuatro pacientes se retiraron del ensayo clínico una vez que habían sido asignados aleatoriamente, todos ellos pertenecían al grupo 2-BUP/MOR. Aunque los motivos de la retirada son diversos, en dos de ellos fue por no cumplir los criterios de inclusión. En un análisis realizado a posteriori observamos que la inclusión de estos dos pacientes no habría producido cambios relevantes (no se muestran los datos).

Los pacientes del estudio podían ser intervenidos de 1, 2 o 3 paquetes hemorroidales, en función de la indicación establecida por el cirujano. Puesto que la lesión que se genera no es igual en los pacientes sometidos a cirugía de un paquete a la que se genera en los sometidos a tres paquetes, podemos decir que el número de paquetes intervenidos puede ser un factor de confusión en el grado de dolor de los pacientes. A priori se puede esperar mayor dolor postoperatorio en aquellos pacientes a los que se les resecó mayor número de paquetes hemorroidales. Debemos reflejar que se estudió la muestra en su totalidad y no se hizo un estudio estadístico estratificado en función del número de paquetes resecados lo que representa una limitación del estudio.

Los pacientes sometidos a hemorroidectomía Milligan-Morgan fueron intervenidos por los cirujanos adscritos al Servicio de Cirugía General y Digestivo de cada hospital. Cabe destacar que los cirujanos siempre fueron los mismos en ambos hospitales, pertenecientes a una subsección dedicada a la proctología. Potencialmente, la heterogeneidad del equipo quirúrgico puede actuar como posible factor de confusión

en el grado de dolor de los pacientes. La importancia que en nuestro estudio el equipo quirúrgico fuese homogéneo ha permitido que las posibles diferencias interindividuales de técnica se minimicen; de lo contrario podrían haber variado los resultados obtenidos.

Implicaciones clínicas e interpretación general de los resultados en el contexto de la evidencia actual

Puesto que esta tesis está basada en un ensayo clínico y su capacidad para demostrar hipótesis es la mayor existente, podemos afirmar una vez analizados los datos del mismo que la adición de 50 microgramos de cloruro mórfico intradural a una solución ultrabaja de bupivacaína intradural (3 mg) consigue una eficacia analgésica superior en el postoperatorio inmediato (primeras 24 horas) y un menor bloqueo motor que la administración de bupivacaína hiperbárica intradural a dosis estándar (5 mg) para cirugía de hemorroidectomía según técnica de Milligan-Morgan.

Actualmente y en la práctica clínica habitual se utilizan dosis intradurales de anestésico mayores a las reflejadas en este ensayo. Las causas de este hecho exceden a este estudio pero pueden ser tan dispares como preferencias personales del anestesiólogo, características físicas de los pacientes (obesidad, posibilidad de tener una vía aérea difícil, etc.) que inciten al anestesiólogo a “asegurar” el éxito de la técnica anestésica inicial, presión asistencial que obliga a iniciar la cirugía inmediatamente tras el procedimiento anestésico, sin tiempo para establecerse el bloqueo adecuado y realizar una anestesia “en silla de montar”, posibilidad de tener que reconvertir la técnica anestésica ante el uso de bajas dosis de anestésico desde el inicio, etc.

La hemorroidectomía según técnica Milligan-Morgan está considerada una de las cirugías proctológicas más dolorosas, de ahí que optimizar el tratamiento del dolor en este tipo de intervención sea de gran interés y un verdadero reto. Con este estudio se

ha demostrado que la hemorroidectomía según técnica Milligan-Morgan puede llevarse a cabo con dosis ultrabajas de anestésico local intradural (3 mg bupivacaína) asociado a mórfo intradural (50 microgramos); en ninguno de los casos fue preciso reconvertir la técnica anestésica. Este hecho, si se hiciera extensivo, podría dar lugar a un cambio en la mentalidad y práctica anestesiológica en cirugía proctológica.

El hecho de obtener un menor grado de bloqueo motor intraoperatorio, una prolongación del bloqueo sensitivo, mejor calidad analgésica y por todo ello una recuperación en principio más rápida, puede hacer que se cumplan de forma más precoz los criterios de alta de la unidad de recuperación postanestésica. Esto puede acortar la estancia hospitalaria, asociar un importante ahorro en el gasto sanitario al tiempo que el paciente percibirá una mejor calidad de la asistencia, temas a considerar teniendo en cuenta el momento económico en el que nos encontramos.

Dada la escasez de estudios prospectivos previos sobre dosis de fármacos intradurales para llevar a cabo la hemorroidectomía Milligan-Morgan, los datos obtenidos en esta tesis podrían ser utilizados como referencia para estudios posteriores.

No obstante, quizás con el tiempo y con el desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas, la hemorroidectomía Milligan-Morgan quede relegada a un segundo o tercer lugar en el tratamiento quirúrgico de las hemorroides, y por ello no se requieran más estudios similares al nuestro. Entre estas técnicas destaca en los últimos años la THD, una técnica de momento segura y fácilmente reproducible. Los resultados posquirúrgicos demuestran una escasa morbilidad, una estancia hospitalaria reducida respecto a las técnicas clásicas, incluso en circuito de CMA (Cirugía Mayor Ambulatoria), con una rápida reincorporación a la vida laboral y una tasa baja de recurrencias.

La hemorroidectomía según técnica de Milligan-Morgan puede ser llevada a cabo desde un punto de vista anestésico con la administración de 3 mg de bupivacaína

hiperbárica asociado a 50 microgramos de cloruro mórfico intradurales. Esta dosis ultrabaja de anestésico local, que produce un menor bloqueo motor, ha demostrado ser suficiente para poder realizarse la intervención; la administración junto a la dosis de mórfico comentada favorece una calidad analgésica superior en el postoperatorio inmediato. No obstante, deben tenerse en cuenta los posibles efectos adversos relacionados con la administración de opioides neuroaxiales, y por tanto, realizar una selección adecuada de los pacientes para ofrecer la mejor relación riesgo/beneficio.

6 CONCLUSIONES

La adición de cloruro mórfico a una solución de anestésico local intradural en pacientes sometidos a hemorroidectomía permite disminuir dosis de anestésico local para el acto quirúrgico. En nuestro caso han sido suficientes dosis de 3 mg de bupivacaína hiperbárica asociadas a 50 microgramos de cloruro mórfico.

La adición de cloruro mórfico a una solución de anestésico local intradural en pacientes sometidos a hemorroidectomía Milligan-Morgan mejora la eficacia analgésica postoperatoria. Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ya desde los 30 minutos de estancia en Reanimación ($p=0.02$). El dolor (EVA) fue menor en el grupo que recibió morfina intradural que en el que no lo recibió para cada uno de los 7 días de seguimiento. La mayor diferencia se objetivó en el primer día de seguimiento ($p<0.001$) a favor de los pacientes que recibieron mórfico intradural (coincide con el máximo efecto de la morfina intradural).

La adición de cloruro mórfico a una solución de anestésico local intradural en pacientes sometidos a hemorroidectomía produce un menor bloqueo motor lo que puede facilitar la movilidad temprana de los pacientes. De hecho, el menor bloqueo motor asociado a una mejor calidad analgésica puede permitir que se cumplan de forma más precoz los criterios de alta de la unidad de recuperación postanestésica, lo que puede conllevar un importante ahorro en el gasto sanitario, al tiempo que el paciente percibirá una mejor calidad de la asistencia.

La adición de cloruro mórfico a una solución de anestésico local intradural en pacientes sometidos a hemorroidectomía mejora la eficacia analgésica postoperatoria, pero a expensas de una mayor frecuencia de efectos adversos relacionados con los opiáceos, como han sido en nuestro estudio, el prurito y la retención urinaria (aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas).

En resumen, la adición de 50 microgramos de cloruro mórfico a 3 mg de bupivacaína hiperbárica intradural en pacientes sometidos a hemorroidectomía según técnica Milligan-Morgan tiene una eficacia anestésica comparable a dosis estándar de anestésico local (5 mg bupivacaína hiperbárica), mejora la eficacia analgésica postoperatoria y produce menor bloqueo motor, aunque a expensas en ocasiones de una mayor frecuencia de efectos adversos relacionados con los opioides.

7 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Real Academia Española. Diccionario de la lengua española - Edición del Tricentenario [Internet]. 2013. Disponible en: <http://dle.rae.es/?id=DglqVCc>
2. Fernández Albor G. Historia sucinta de la Proctología. Fontalba; 1982.
3. Karchmer S. Códigos y juramentos en medicina. Acta Médica Grupo Ángeles. 2010;8(1):5.
4. Manzanilla M. Historia de las hemorroides y su tratamiento quirúrgico. Rev Mex Coloproctol. 2005;11(1):4–7.
5. Tamayo de Serrano C. El aporte cultural y educativo de la Baja Edad Media. Educ Educ. 2007;10(2):197–213.
6. Garrison FH. Introducción a la historia de la medicina. 3ª ed. Madrid: WB Saunders Company Philadelphia; 1921.
7. Dukes CE. Frederick Salmon: Founder of St. Mark's Hospital, London. Med Hist. 1959;3(04):312–316.
8. Charles J, Miller G, Fahridin S. Perianal problems. Aust Fam Physician. 2010;39(6):365.
9. Goligher JC, Duthie HL, Nixon HH. Cirugía del ano, recto y colon. Barcelona: Salvat; 1979. 97-140 p.
10. Bacon H. Ano, Recto y Colon Sigmoideas. Buenos Aires: Labor; 1942. 465-539 p.
11. Riss S, Weiser FA, Schwameis K, Riss T, Mittlböck M, Steiner G, et al. The prevalence of hemorrhoids in adults. Int J Colorectal Dis. 2012;27(2):215-20.
12. Lohsiriwat V. Hemorrhoids: From basic pathophysiology to clinical management. World J Gastroenterol. 2012;18(17):2009-17.
13. Abramowitz L, Weyandt GH, Havlickova B, Matsuda Y, Didelot J-M, Rothhaar A, et al. The diagnosis and management of haemorrhoidal disease from a global perspective. Aliment Pharmacol Ther. 2010;31 Suppl 1:1-58.
14. Lee J-H, Kim H-E, Kang J-H, Shin J-Y, Song Y-M. Factors Associated with Hemorrhoids in Korean Adults: Korean National Health and Nutrition Examination Survey. Korean J Fam Med. 2014;35(5):227-36.
15. Estalella L, Lopez-Negre JL, Parés D. Hemorrhoidal disease. Med Clin (Barc). 2013;140(1):38-41.
16. Daniel WJ. Anorectal pain, bleeding and lumps. Aust Fam Physician. 2010;39(6):376-81.
17. Cases-Baldó MJ, Morales-Cuenca G, Campillo-Soto A, Pellicer-Franco E, Carrillo-Alcaraz A, Aguayo-Albasini JL. Use and abuse of the term «haemorrhoid»: importance of anal examination. Aten Primaria. 2010;42(8):445.

18. Alonso-Coello P, Guyatt G, Heels-Ansdell D, Johanson JF, Lopez-Yarto M, Mills E, et al. Laxatives for the treatment of hemorrhoids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD004649.
19. Rivadeneira DE, Steele SR, Ternent C, Chalasani S, Buie WD, Rafferty JL. Practice Parameters for the Management of Hemorrhoids (Revised 2010): Dis Colon Rectum. 2011;54(9):1059-64.
20. Perez-Miranda M, Gomez-Cedenilla A, León-Colombo T, Pajares J, Mate-Jimenez J. Effect of fiber supplements on internal bleeding hemorrhoids. *Hepatogastroenterology*. 1996;43(12):1504-7.
21. Johannsson HO, Graf W, Pålman L. Bowel habits in hemorrhoid patients and normal subjects. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(2):401-6.
22. Maestre Y, Parés D, Salvans S, Ibáñez-Zafón I, Nve E, Pons M-J, et al. [Cold or hot sitz baths in the emergency treatment of acute anal pain due to anorectal disease? Results of a randomised clinical trial]. *Cir Esp*. 2010;88(2):97-102.
23. Gupta PJ. Consumption of red-hot chili pepper increases symptoms in patients with acute anal fissures. *Ann Ital Chir*. 2008;79(5):347-51.
24. Perrotti P, Antropoli C, Molino D, De Stefano G, Antropoli M. Conservative treatment of acute thrombosed external hemorrhoids with topical nifedipine. *Dis Colon Rectum*. 2001;44(3):405-9.
25. Perrotti P, Dominici P, Grossi E, Cerutti R, Antropoli C. Topical nifedipine with lidocaine ointment versus active control for pain after hemorrhoidectomy: results of a multicentre, prospective, randomized, double-blind study. *Can J Surg J Can Chir*. 2010;53(1):17-24.
26. Patti R, Arcara M, Bonventre S, Sammartano S, Sparacello M, Vitello G, et al. Randomized clinical trial of botulinum toxin injection for pain relief in patients with thrombosed external haemorrhoids. *Br J Surg*. 2008;95(11):1339-43.
27. Milligan ETC, Morgan CN, Jones L, Officer R. Surgical anatomy of the anal canal, and the operative treatment of haemorrhoids. *The Lancet*. 1937;230(5959):1119–1124.
28. Ferguson JA, Heaton JR. Closed hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum*. 1959;2(2):176-9.
29. Parks AG. The surgical treatment of hæmorrhoids. *Br J Surg*. 1956;43(180):337-51.
30. Khubchandani M. Results of whitehead operation. *Dis Colon Rectum*. 1984;27(11):730-2.
31. Yeo D, Tan K-Y. Hemorrhoidectomy - making sense of the surgical options. *World J Gastroenterol WJG*. 2014;20(45):16976-83.
32. Nisar PJ, Acheson AG, Neal KR, Scholefield JH. Stapled hemorrhoidopexy compared with conventional hemorrhoidectomy: systematic review of randomized, controlled trials. *Dis Colon Rectum*. 2004;47(11):1837-45.

33. Morinaga K, Hasuda K, Ikeda T. A novel therapy for internal hemorrhoids: ligation of the hemorrhoidal artery with a newly devised instrument (Moricorn) in conjunction with a Doppler flowmeter. *Am J Gastroenterol.* 1995;90(4):610-3.
34. Sohn N, Aronoff JS, Cohen FS, Weinstein MA. Transanal hemorrhoidal dearterialization is an alternative to operative hemorrhoidectomy. *Am J Surg.* 2001;182(5):515-9.
35. Dal Monte PP, Tagariello C, Sarago M, Giordano P, Shafi A, Cudazzo E, et al. Transanal haemorrhoidal dearterialisation: nonexcisional surgery for the treatment of haemorrhoidal disease. *Tech Coloproctology.* 2007;11(4):333-8.
36. Giordano P, Overton J, Madeddu F, Zaman S, Gravante G. Transanal hemorrhoidal dearterialization: a systematic review. *Dis Colon Rectum.* 2009;52(9):1665-71.
37. Ratto C, Parello A, Donisi L, Litta F, Doglietto GB. Anorectal physiology is not changed following transanal haemorrhoidal dearterialization for haemorrhoidal disease: clinical, manometric and endosonographic features. *Colorectal Dis.* 2011;13(8):243-5.
38. Nogueras F, Díaz R, Salim B, Piniella F, Landaluce A, Garcea A, et al. Tratamiento de la enfermedad hemorroidal mediante desarterialización y hemorroidopexia. Experiencia de varias unidades especializadas. *Cir Esp.* 2015;93(4):236–240.
39. Bjelanovic Z, Draskovic M, Veljovic M, Lekovic I, Karanikolas M, Stamenkovic D. Transanal Hemorrhoid Dearterialization is a Safe and Effective Outpatient Procedure for the Treatment of Hemorrhoidal Disease. *Cir Esp.* 2016;94:588-94.
40. Gomez-Rosado J-C, Sanchez-Ramirez M, Capitan-Morales LC, Valdes-Hernandez J, Reyes-Diaz ML, Cintas-Catena J, et al. Resultados a un año tras desarterialización hemorroidal guiada por doppler. *Cir Esp.* 2012;90(8):513-7.
41. Ala S, Saeedi M, Eshghi F, Mirzabeygi P. Topical metronidazole can reduce pain after surgery and pain on defecation in postoperative hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum.* 2008;51(2):235-8.
42. Solorio-López S, Palomares-Chacón UR, Guerrero-Tarín JE, González-Ojeda A, Cortés-Lares JA, Rendón-Félix J, et al. Efficacy of metronidazole versus placebo in pain control after hemorrhoidectomy. Results of a controlled clinical trial. *Rev Esp Enferm Dig.* 2015;(107/11):681–685.
43. Kim BC. Spinal Block Anesthesia With Morphine in a Hemorrhoidectomy. *Ann Coloproctology.* 2014;30(3):107.
44. Baptista JF, Gomez RS, Paulo DN. Epidural anesthesia with ropivacaine with or without clonidine and postoperative pain in hemorrhoidectomies1. *Acta Cir Bras.* 2014;29(3):201-8.
45. Díaz-Palacios GA, Eslava-Schmalbach JH. Perirectal block for out-patient anorectal surgery: A new technique. *Biomedica.* 2011;31(2):196–199.

46. Aphinives P. Perianal Block for Ambulatory Hemorrhoidectomy, an Easy Technique for General Surgeon. *J Med Assoc Thai*. 2009;92(2):195.
47. Bansal H, Jenaw RK, Mandia R, Yadav R. How to do open hemorrhoidectomy under local anesthesia and its comparison with spinal anesthesia. *Indian J Surg*. 2012;74(4):330-3.
48. Bier A. Versuche über Cocainisirung des Rückenmarkes. *Dtsch Z Für Chir*. 1899;51(3-4):361-9.
49. Ruiz Castro M. Manual de anestesia regional: Práctica clínica y tratamiento del dolor. Elsevier España; 2010.
50. Netter FH. Atlas de anatomía humana. Edición: 6. Barcelona: Elsevier Masson; 2015.
51. Bridenbaugh PO, Greene NM. Spinal (Subarachnoid) Neural Blockade. En: *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain*. 2ª ed. Philadelphia, JB Lippincott; 1988. p. 213-51.
52. Reina MA, López A, Dittmann M, De Andrés JA. Análisis de la superficie externa e interna de la duramadre humana por microscopia electrónica de barrido. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 1996;43:130-4.
53. Reina MA, Pulido P, López A. El saco dural humano. Morfología de la dura-aracnoides espinal. Origen del espacio subdural espinal. *Rev Argent Anesthesiol*. 2007;65(3):167-84.
54. Reina MA, López A, De Andrés JA, Dittmann M, Cascales M, Del Caño MC, et al. Estudio en cadáveres mediante microscopia electrónica de barrido de la lesión dural producida por la aguja Whitacre y Quincke. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 1997;44:56-61.
55. Schnider TW, Minto CF, Bruckert H, Mandema JW. Population pharmacodynamic modeling and covariate detection for central neural blockade. *Anesthesiology*. 1996;85(3):502-12.
56. Hartwell BL, Aglio LS, Hauch MA, Datta S. Vertebral column length and spread of hyperbaric subarachnoid bupivacaine in the term parturient. *Reg Anesth*. 1991;16(1):17-9.
57. Prakash S, Bhartiya V, Pramanik V, Pahilajani J, Gogia AR, Singh R. The effect of injection speed on the spinal block characteristics of hyperbaric bupivacaine 0.5% in the elderly. *J Anesth*. 2010;24(6):877-81.
58. Higuchi H, Hirata J, Adachi Y, Kazama T. Influence of Lumbosacral Cerebrospinal Fluid Density, Velocity, and Volume on Extent and Duration of Plain Bupivacaine Spinal Anesthesia. *Anesthesiology*. 2004;100(1):106-14.
59. Hogan Q. Trying to understand spinal anesthesia. *Can J Anesth Can Anesth*. 2007;54(8):607-12.
60. Merskey H, Bogduk N. Classification of Chronic Pain, IASP Task Force on taxonomy. Seattle IASP Press. 1994;209-14.

61. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting. A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Pain Management, Acute Pain Section. *Anesthesiology*. 1995;82(4):1071-81.
62. Burke RE. Sir Charles Sherrington's The integrative action of the nervous system: a centenary appreciation. *Brain*. 2007;130(4):887-94.
63. Rexed B. The cytoarchitectonic organization of the spinal cord in the cat. *J Comp Neurol*. 1952;96(3):415-95.
64. Melzack R, Wall PD. Pain Mechanisms: A New Theory. *Science*. 1965;150(3699):971-9.
66. Macintyre PE, Schug SA. *Acute Pain Management: A Practical Guide*. 4 edition. CRC Press; 2015.
67. Vadivelu N, Mitra S, Narayan D. Recent Advances in Postoperative Pain Management. *Yale J Biol Med*. 2010;83(1):11-25.
68. Wells N, Pasero C, McCaffery M. Improving the Quality of Care Through Pain Assessment and Management. En: Hughes RG, editor. *Patient Safety and Quality: An Evidence-Based Handbook for Nurses*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2008.
69. Gan TJ, Habib AS, Miller TE, White W, Apfelbaum JL. Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: results from a US national survey. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(1):149-60.
70. Macintyre PE, Schug SA, Scott DA, Visser EJ, Walker SM. APM: SE Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. *Assessment and Measurement of Pain and its Treatment. Acute Pain Management: Scientific Evidence*. 3rd edition. 2010:35-45. 2010.
71. Joshua Wellington, Yuan-Yi Chia. Patient Variables Influencing Acute Pain Management (Chapter 3) - In: *Acute Pain Management* - edited by Raymond S. Sinatra 2009. Cambridge Core.
72. Gerbershagen HJ, Pogatzki-Zahn E, Aduckathil S, Peelen LM, Kappen TH, Wijk AJM van, et al. Procedure-specific Risk Factor Analysis for the Development of Severe Postoperative Pain. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol*. 2014;120(5):1237-45.
73. Aubrun F, Valade N, Coriat P, Riou B. Predictive factors of severe postoperative pain in the postanesthesia care unit. *Anesth Analg*. 2008;106(5):1535-41.
74. Welchek CM, Mastrangelo L, Sinatra RS, Martinez R. Qualitative and Quantitative Assessment of Pain. En: Ginsberg B, Viscusi ER, de Leon-Cassasola OA, Sinatra RS, editores. *Acute Pain Management*. Cambridge: Cambridge University Press; 2009. p. 147-71.
75. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. *Pain assessment and management standards- Hospitals. Comprehensive Accreditation Manual for Hospitals. The official Handbook (CAMH)*. Oakbrook Terrace, IL: Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations, 2001.

76. Gordon DB, Dahl JL, Miaskowski C, McCarberg B, Todd KH, Paice JA, et al. American Pain Society Recommendations for Improving the Quality of Acute and Cancer Pain Management: American Pain Society Quality of Care Task Force. *Arch Intern Med.* 2005;165(14):1574-80.
77. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, Rosseland LA, Romundstad L, Hals B, et al. Assessment of pain. *BJA Br J Anaesth.* 2008;101(1):17-24.
78. Srikandarajah S, Gilron I. Systematic review of movement-evoked pain versus pain at rest in postsurgical clinical trials and meta-analyses: a fundamental distinction requiring standardized measurement. *Pain.* 2011;152(8):1734-9.
79. Asensio J, De Andrés JA, Monsalves V, Moliner S, Villanueva V. Características del dolor postoperatorio. Evaluación clínica del dolor. Prevalencia. En: *Dolor Agudo y Postoperatorio, Teoría y práctica* Aliaga L. Caduceo Multimedia, SL, Laboratorios Menarini, SA; 2005. p. 71-105.
80. Chapman C, Syrjala K. Measurement of pain. En: Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, editors *Bonica's Management of Pain*. 3.^a ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 310-28.
81. Breivik EK, Björnsson GA, Skovlund E. A comparison of pain rating scales by sampling from clinical trial data. *Clin J Pain.* 2000;16(1):22-8.
82. Gerbershagen HJ, Rothaug J, Kalkman CJ, Meissner W. Determination of moderate-to-severe postoperative pain on the numeric rating scale: a cut-off point analysis applying four different methods. *BJA Br J Anaesth.* 2011;107(4):619-26.
83. DeLoach LJ, Higgins MS, Caplan AB, Stiff JL. The visual analog scale in the immediate postoperative period: intrasubject variability and correlation with a numeric scale. *Anesth Analg.* 1998;86(1):102-6.
84. Flórez Beledo J. Fármacos analgésicos opioides. En: *Farmacología humana*. 6^a Ed. Elsevier; 2013.
85. Fukuda K. Opioids. En: *Miller's Anesthesia*. Churchill Livingstone; 2009. p. 769-824.
86. Harvey RA, Finkel R, Clark MA, Rey JA, Whalen K. *Farmacología*. Edición: 5. Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
87. McMahon SB, Koltzenburg M. *Tratado del dolor*. Elsevier; 2007.
88. Ballantyne JC, Loach AB, Carr DB. Itching after epidural and spinal opiates. *Pain.* 1988;33(2):149-60.
89. Morgan M. The rational use of intrathecal and extradural opioids. *Br J Anaesth.* 1989;63(2):165-88.
90. Ko S, Goldstein DH, VanDenKerkhof EG. Definitions of «respiratory depression» with intrathecal morphine postoperative analgesia: a review of the literature. *Can J Anaesth.* 2003;50(7):679-88.

91. Practice Guidelines for the Prevention, Detection, and Management of Respiratory Depression Associated with Neuraxial Opioid Administration: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Neuraxial Opioids and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. *Anesthesiology*. 2016;124(3):535-52.
93. Wang JK, Nauss LA, Thomas JE. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology*. 1979;50(2):149-51.
94. Behar M, Magora F, Olshwang D, Davidson JT. Epidural morphine in treatment of pain. *Lancet Lond Engl*. 1979;1(8115):527-9.
95. Bernards CM. Understanding the physiology and pharmacology of epidural and intrathecal opioids. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2002;16(4):489-505.
96. McCartney CJL, Chambers WA. Central neuraxial techniques for cancer pain. *Curr Anaesth Crit Care*. 2000;11(3):166-72.
97. Escobar J. Opioides intratecales para el manejo del dolor agudo postquirúrgico. 2011. 40:283-91.
98. Chiro GD, Hammock MK, Bleyer WA. Spinal descent of cerebrospinal fluid in man. *Neurology*. 1976;26(1):1-8.
99. Mugabure B, Echaniz E, Marín M. Fisiología y farmacología clínica de los opioides epidurales e intratecales. *Rev Soc Esp Dolor*. 2005;12(1):33-45.
100. Gerber HR. Intrathecal morphine for chronic benign pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2003;17(3):429-42.
101. Ummenhofer WC, Arends RH, Shen DD, Bernards CM. Comparative Spinal Distribution and Clearance Kinetics of Intrathecally Administered Morphine, Fentanyl, Alfentanil, and Sufentanil. *Anesthesiology*. 2000;92(3):739-53.
102. Bernards CM. Recent insights into the pharmacokinetics of spinal opioids and the relevance to opioid selection. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2004;17(5):441-7.
103. Rathmell JP, Lair TR, Nauman B. The role of intrathecal drugs in the treatment of acute pain. *Anesth Analg*. 2005;101(5 Suppl):S30-43.
104. Matas R. Local and regional anesthesia: A retrospect and prospect. *Am J Surg*. 1934;25(2):362-78.
105. Niemann A. Ueber eine neue organische Base in den Cocablättern. *Arch Pharm (Weinheim)*. 1860;153(2):129-55.
106. Koller C. On the use of cocaine for producing anesthesia on the eye. *The Lancet*. 1884;124(3197):990-2.
108. Meggison T. Death from chloroform. *Lond Med Gaz*. 1848;6:255–6.
109. Bier A. Experiments regarding the cocainization of the spinal cord. *Dtsch Z Chir*. 1899;

111. Löfgren N, Lundquist B. Studies on local anaesthetics: II. *Sven Kem Tidskr.* 1946;58:206–17.
112. Flórez Beledo J. Anestésicos locales. En: *Farmacología humana*. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. Elsevier; 2014. p. 293-301.
113. Flórez Beledo J. Fármacos analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos. En: *Farmacología humana*. : Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. Elsevier; 2014. p. 348-74.
114. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Farmacología básica y clínica*: 12.^a ed. México D.F.: McGraw Hill Interamericana; 2012. 635-643 p.
115. Tordera M, Poveda J. Investigación e investigación con medicamentos. En: *Ensayos clínicos en España* *Etica, normativa metodología y aspectos prácticos*. Editora Martínez C. Madrid: Master Line and Prodigio SL; 2010. p. 9-34.
116. De Abajo FJ. Fundamentos de los ensayos clínicos. En: *Farmacoe epidemiología*. Carvajal A (ed). Valladolid: Universidad de Valladolid; 1993. p. 83-105.
117. The Nuremberg Code. *JAMA*. 1996;276(20):1691-1691.
118. Convenio de Oviedo, 4 de abril de 1997, sobre los derechos humanos y la biomedicina, ratificado en el BOE de Octubre de 1999.
119. Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *Bull World Health Organ*. 2001;79(4):373-4.
120. Selvaggi F, Pellino G, Sciaudone G, Candilio G, Canonico S. Development and validation of a practical score to predict pain after excisional hemorrhoidectomy. *Int J Colorectal Dis*. 2014;29(11):1401-10.
121. Andrews BT, Laver GT, Jackson BT, Nicholls RJ. Randomized trial comparing diathermy hemorrhoidectomy with the scissor dissection Milligan-Morgan operation. *Dis Colon Rectum*. 1993;36(6):580-3.
122. Senagore A, Mazier WP, Luchtefeld MA, MacKeigan JM, Wengert T. Treatment of advanced hemorrhoidal disease: a prospective, randomized comparison of cold scalpel vs. contact Nd:YAG laser. *Dis Colon Rectum*. 1993;36(11):1042-9.
123. Jayne DG, Botterill I, Ambrose NS, Brennan TG, Guillou PJ, O'Riordain DS. Randomized clinical trial of LigasureTM versus conventional diathermy for day-case haemorrhoidectomy. *Br J Surg*. 2002;89(4):428-32.
124. Tan JJ, Seow-Choen F. Prospective, randomized trial comparing diathermy and Harmonic Scalpel hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum*. 2001;44(5):677-9.
125. Carapeti EA, Kamm MA, McDonald PJ, Phillips RK. Double-blind randomised controlled trial of effect of metronidazole on pain after day-case haemorrhoidectomy. *The Lancet*. 1998;351(9097):169-72.
126. Solorio-López S, Palomares-Chacón UR, Guerrero-Tarín JE, González-Ojeda A, Cortés-Lares JA, Rendón-Félix J, et al. Eficacia de metronidazol contra placebo

- en el control del dolor posterior a hemorroidectomía: resultados de un ensayo clínico controlado. *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2015;107(11):681-5.
127. Cruz GMG da, Santana JL, Santana SKA de A, Ferreira RMRS, Neves PM, Faria MNZ de. Hemorrhoidectomy: 2417 operated patients for hemorrhoidal disease treatment. *Rev Bras Coloproctologia.* 2006;26(3):253-68.
 128. Arroyo A, Pérez F, Miranda E, Serrano P, Candela F, Lacueva J, et al. Open versus closed day-case haemorrhoidectomy: is there any difference? Results of a prospective randomised study. *Int J Colorectal Dis.* 2004;19(4):370-3.
 129. Gaj F, Trecca A, Garbarino M, Flati G. [Transfixed stitches for the treatment of haemorrhoids]. *Chir Ital.* 2004;56(5):699-703.
 130. Ho Y-H, Seow-Choen F, Tan M, Leong AFPK. Randomized controlled trial of open and closed haemorrhoidectomy. *Br J Surg.* 1997;84(12):1729-30.
 131. Johannsson HÖ, Pahlman L, Graf W. Randomized clinical trial of the effects on anal function of Milligan–Morgan versus Ferguson haemorrhoidectomy. *Br J Surg.* 2006;93(10):1208-14.
 132. Arbmán G, Krook H, Haapaniemi S. Closed vs. open hemorrhoidectomy—Is there any difference? *Dis Colon Amp Rectum.* 2000;43:31-4.
 133. You SY, Kim SH, Chung CS, Lee DK. Open VS. Closed Hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum.* 2005;48(1):108-13.
 134. Bhatti MI, Sajid MS, Baig MK. Milligan–Morgan (Open) Versus Ferguson Haemorrhoidectomy (Closed): A Systematic Review and Meta-Analysis of Published Randomized, Controlled Trials. *World J Surg.* 2016;40(6):1509-19.
 135. Gaudio E, Altomare DF, Milito G, Gabrielli F, Canuti S. Long-term outcome of a multicentre randomized clinical trial of stapled haemorrhoidopexy versus Milligan–Morgan haemorrhoidectomy. *Br J Surg.* 2007;94(8):1033-7.
 136. Jaramillo LI, Beltrán MA, Bozzo I, Larrachea P, González F. Estudio comparativo entre hemorroidectomía cerrada de Ferguson y hemorroidectomía con LigaSure™. *Rev Colomb Cir.* 2011;26:171–9.
 137. Onieva-González FG, López-Guerra D, Gallarín-Salamanca I, Espín-Jaime MT, Cáceres-Salazar JM, Salas-Martínez J. Tratamiento quirúrgico de las hemorroides según técnica Milligan-Morgan comparando disección mediante diatermia versus sellado vascular. *CIR MAY AMB.* 2014;19(4):125-31.
 138. Giordano P, Overton J, Madeddu F, Zaman S, Gravante G. Transanal hemorrhoidal dearterialization: a systematic review. *Dis Colon Rectum.* 2009;52(9):1665-71.
 139. Ratto C, Giordano P, Donisi L, Parello A, Litta F, Doglietto GB. Transanal haemorrhoidal dearterialization (THD) for selected fourth-degree haemorrhoids. *Tech Coloproctology.* 2011;15(2):191.

140. Cantero R, Balibrea JM, Ferrigni C, Sanz M, Pérez JCG, Pérez R, et al. Desarterialización hemorroidal transanal guiada por Doppler. Una alternativa en el tratamiento de las hemorroides. *Cir Esp*. 2008;83(5):252–255.
141. Theodoropoulos GE, Sevrisianos N, Papaconstantinou J, Panoussopoulos SG, Dardamanis D, Stamopoulos P. Doppler-Guided Haemorrhoidal Artery Ligation, Rectoanal Repair, Sutured Haemorrhoidopexy and Minimal Mucocutaneous Excision for Grades III-IV Haemorrhoids: A Multicenter Prospective Study of Safety and Efficacy. *Colorectal Dis*. 2010;12:125-34.
142. Sammour T, Barazanchi AWH, Hill AG. Evidence-Based Management of Pain After Excisional Haemorrhoidectomy Surgery: A PROSPECT Review Update. *World J Surg*. 2016;
143. Dahl JB, Schultz P, Anker-Møller E, Christensen EF, Staunstrup HG, Carlsson P. Spinal anaesthesia in young patients using a 29-gauge needle: technical considerations and an evaluation of postoperative complaints compared with general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1990;64(2):178-82.
144. Standl T, Eckert S, Esch JSA. Postoperative complaints after spinal and thiopentone-isoflurane anaesthesia in patients undergoing orthopaedic surgery Spinal versus general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1996;40(2):222-6.
145. Kushwaha R, Hutchings W, Davies C, Rao NG. Randomized clinical trial comparing day-care open haemorrhoidectomy under local versus general anaesthesia. *Br J Surg*. 2008;95(5):555-63.
146. Lohsiriwat V, Lohsiriwat D. Ambulatory anorectal surgery under perianal anesthetics infiltration: analysis of 222 cases. *J-Med Assoc Thail*. 2007;90(2):278.
147. Nyström PO, Derwinger K, Gerjy R. Local perianal block for anal surgery. *Tech Coloproctology*. 2004;8(1):23-6.
148. Argov S, Levandovsky O, Yarhi D. Milligan–Morgan hemorrhoidectomy under local anesthesia — an old operation that stood the test of time. *Int J Colorectal Dis*. 2012;27(7):981-5.
149. Liu SS. Optimizing spinal anesthesia for ambulatory surgery. *Reg Anesth*. 1997;22(6):500-10.
150. Serrano-Atero MS, Caballero J, Cañas A, García-Saura PL, Serrano-Álvarez C, Prieto J. Valoración del dolor (I). *Rev Soc Esp Dolor*. 2002;9:94-108.
151. Scott J, Huskisson EC. Graphic representation of pain. *Pain*. 1976;2(2):175–184.
152. Myles PS, Troedel S, Boquest M, Reeves M. The pain visual analog scale: is it linear or nonlinear? *Anesth Analg*. 1999;89(6):1517.
153. Rosier EM, Iadarola MJ, Coghill RC. Reproducibility of pain measurement and pain perception. *Pain*. 2002;98(1):205–216.
154. Goel S, Bhardwaj N, Grover VK. Intrathecal fentanyl added to intrathecal bupivacaine for day case surgery: a randomized study. *Eur J Anaesthesiol*. 2003;20(4):294-7.

155. Goyal A, Shankaranarayan P, Ganapathi P. A randomized clinical study comparing spinal anesthesia with isobaric levobupivacaine with fentanyl and hyperbaric bupivacaine with fentanyl in elective cesarean sections. *Anesth Essays Res.* 2015;9(1):57-62.
156. Sundarathiti P, Sangdee N, Sangasilpa I, Prayoonhong W, Papoun S. Comparison of intrathecal bupivacaine, levobupivacaine for cesarean section. *J Med Assoc Thail Chotmaiher Thangphaet.* 2014;97(7):710-6.
157. Arzola C, Wieczorek PM. Efficacy of low-dose bupivacaine in spinal anaesthesia for Caesarean delivery: systematic review and meta-analysis. *BJA Br J Anaesth.* 2011;107(3):308-18.
158. Singh SI, Morley-Forster PK, Shamsah M, Butler R. Influence of injection rate of hyperbaric bupivacaine on spinal block in parturients: a randomized trial. *Can J Anesth.* 2007;54(4):290-5.
159. Leo S, Sng BL, Lim Y, Sia ATH. A Randomized Comparison of Low Doses of Hyperbaric Bupivacaine in Combined Spinal-Epidural Anesthesia for Cesarean Delivery: *Anesth Analg.* 2009;109(5):1600-5.
160. Roofthoof E, Van de Velde M. Low-dose spinal anaesthesia for Caesarean section to prevent spinal-induced hypotension. *Curr Opin Anesthesiol.* 2008;21(3):259–262.
161. Hassani V, Movassaghi G, Safaian R, Safari S, Zamani MM, Hajiashrafi M, et al. Bupivacaine-Sufentanil Versus Bupivacaine-Fentanyl in Spinal Anesthesia of Patients Undergoing Lower Extremity Surgery. *Anesthesiol Pain Med.* 2014;4(2):e12091.
162. Kundra S, Gupta S, Grewal A, Tiwari A, Singh R. Effect of clonidine and/or fentanyl in combination with intrathecal bupivacaine for lower limb surgery. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2015;31(4):485-90.
163. Upadya M, Gosain A, Manissery J, Neeta S. A prospective randomized controlled study comparing intrathecal bupivacaine combined with fentanyl and sufentanil in abdominal and lower limb surgeries. *Anesth Essays Res.* 2015;9(2):149-54.
164. Olofsson C, Nygards E-B, Bjersten A-B, Hessling A. Low-dose bupivacaine with sufentanil prevents hypotension after spinal anesthesia for hip repair in elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48(10):1240-4.
165. Ornek D, Emre C, Kahveci K, Doger C, Yüksel B, Canoler O. Effects of intrathecal bupivacaine and bupivacaine plus sufentanil in elderly patients undergoing transurethral resection. *Niger J Clin Pract.* 2014;17(2):149.
166. Akcaboy ZN, Akcaboy EY, Mutlu NM, Serger N, Aksu C, Gogus N. Spinal Anesthesia with Low-Dose Bupivacaine-Fentanyl Combination: A Good Alternative for Day Case Transurethral Resection of Prostate Surgery in Geriatric Patients. *Braz J Anesthesiol.* 2012;62(6):753-61.
167. Hakan Erbay R, Ermumcu O, Hanci V, Atalay H. A comparison of spinal anesthesia with low-dose hyperbaric levobupivacaine and hyperbaric bupivacaine

- for transurethral surgery: a randomized controlled trial. *Minerva Anesthesiol.* 2010;76(12):992-1001.
168. Kim SY, Cho JE, Hong JY, Koo BN, Kim JM, Kil HK. Comparison of intrathecal fentanyl and sufentanil in low-dose dilute bupivacaine spinal anaesthesia for transurethral prostatectomy. *BJA Br J Anaesth.* 2009;103(5):750-4.
 169. Gudaityte J, Marchertiene I, Karbonskiene A, Saladzinskas Z, Tamelis A, Toker I, et al. Low-dose spinal hyperbaric bupivacaine for adult anorectal surgery: a double-blinded, randomized, controlled study. *J Clin Anesth.* 2009;21(7):474-81.
 170. Gudaityte J, Marchertiene I, Pavalkis D, Saladzinskas Z, Tamelis A, Tokeris I. [Minimal effective dose of spinal hyperbaric bupivacaine for adult anorectal surgery: a double-blind, randomized study]. *Med Kaunas Lith.* 2005;41(8):675-84.
 171. Gurbet A, Turker G, Girgin NK, Aksu H, Bahtiyar NH. Combination of Ultra-Low Dose Bupivacaine and Fentanyl for Spinal Anaesthesia in Out-Patient Anorectal Surgery. *J Int Med Res.* 2008;36(5):964-70.
 172. Kim NY, Kim SY, Ju HM, Kil HK. Selective Spinal Anesthesia Using 1 mg of Bupivacaine with Opioid in Elderly Patients for Transurethral Resection of Prostate. *Yonsei Med J.* 2015;56(2):535-42.
 173. Sutton CD, Carvalho B. Optimal Pain Management After Cesarean Delivery. *Anesthesiol Clin.* 2017;35(1):107-24.
 174. Girgin NK, Gurbet A, Turker G, Aksu H, Gulhan N. Intrathecal morphine in anesthesia for cesarean delivery: dose-response relationship for combinations of low-dose intrathecal morphine and spinal bupivacaine. *J Clin Anesth.* 2008;20(3):180-5.
 175. Kılıçkaya R, Orak Y, Balci MA, Balci F, Ünal İ. Comparison of the Effects of Intrathecal Fentanyl and Intrathecal Morphine on Pain in Elective Total Knee Replacement Surgery. *Pain Res Manag.* 2016;2016.
 176. Dichtwald S, Ben-Haim M, Papismedov L, Hazan S, Cattan A, Matot I. Intrathecal morphine versus intravenous opioid administration to impact postoperative analgesia in hepato-pancreatic surgery: a randomized controlled trial. *J Anesth.* 2016;(First Online).
 177. Vaquerizo-García V, García-López M, Plasencia-Arriba MA, Maestre-García C. Control del dolor postoperatorio mediante morfina intratecal en pacientes intervenidos por fusión vertebral instrumentada. *Acta Ortopédica Mex.* 2015;29(1):34-9.
 178. Meco BC, Bermede O, Vural C, Cakmak A, Alanoglu Z, Alkis N, et al. A comparison of two different doses of morphine added to spinal bupivacaine for inguinal hernia repair. *Rev Bras Anesthesiol.* 2016;66(2):140-4.
 179. Duman A, Apiliogullari S, Balasar M, Gürbüz R, Karcioğlu M. Comparison of 50 µg and 25 µg doses of intrathecal morphine on postoperative analgesic requirements in patients undergoing transurethral resection of the prostate with intrathecal anesthesia. *J Clin Anesth.* 2010;22(5):329-33.

180. Pajón O, A S, Caignet Abelardo M, Morúa-Delgado Varela M, Salgado Betancourt Y, Falcón Guerra M. Analgesia postoperatoria con morfina intratecal en cirugía proctológica. *Rev Cuba Anestesiol Reanim.* 2011;10(2):1350-143.
181. Moreira H, Moreira JP, Isaac RR, Alves-Neto O, Moreira TA, Vieira TH, et al. Morphine spinal block anesthesia in patients who undergo an open hemorrhoidectomy: a prospective analysis of pain control and postoperative complications. *Ann Coloproctology.* 2014;30(3):135-40.
182. Chaney MA. Side effects of intrathecal and epidural opioids. *Can J Anaesth.* 1995;42(10):891-903.
183. Popping DM, Elia N, Marret E, Wenk M, Tramr MR. Opioids added to local anesthetics for single-shot intrathecal anesthesia in patients undergoing minor surgery: a meta-analysis of randomized trials. *Pain.* 2012;153:784-93.
184. Szarvas S, Harmon D, Murphy D. Neuraxial opioid-induced pruritus: a review. *J Clin Anesth.* 2003;15(3):234-9.
185. Horta ML, Horta BL. Inhibition of epidural morphine-induced pruritus by intravenous droperidol. *Reg Anesth.* 1993;18(2):118-20.
186. Carvalho FAE, Tenório SB, Shiohara FT, Maia LR, Mota A. Randomized study of postcesarean analgesia with intrathecal morphine alone or combined with clonidine. *J Clin Anesth.* 2016;33:395-402.
187. Qi X, Chen D, Li G, Huang X, Li Y, Wang X, et al. Comparison of Intrathecal Dexmedetomidine with Morphine as Adjuvants in Cesarean Sections. *Biol Pharm Bull.* 2016;39(9):1455-60.
188. Fredrickson MJ, Danesh-Clough TK. Spinal anaesthesia with adjunctive intrathecal morphine versus continuous lumbar plexus blockade: a randomised comparison for analgesia after hip replacement. *Anaesth Intensive Care.* 2015;43(4):449-53.
189. Sarvela J, Halonen P, Soikkeli A, Korttila K. A double-blinded, randomized comparison of intrathecal and epidural morphine for elective cesarean delivery. *Anesth Analg.* 2002;95(2):436-40.
190. Tomaszewski D, Bałkota M, Truszczyński A, Machowicz A. Intrathecal morphine increases the incidence of urinary retention in orthopaedic patients under spinal anaesthesia. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2014;46(1):29-33.
191. Cortes-Blanco BM, Segura-López FM, Alba-Viesca HM, Privada P. Analgesia post cesárea con morfina intratecal: 100 µg versus 200 µg. *Rev Anest En México.* 2005;17(3).
192. Gómez-Arnau JI, Aguilar JL, Bovaira P, Bustos F, Andrés J de, Pinta JC de la, et al. Recomendaciones de prevención y tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios y/o asociados a las infusiones de opioides. *Rev Soc Esp Dolor.* febrero de 2011;18(1):24-42.
193. Dalchow S, Lubeigt O, Peters G, Harvey A, Duggan T, Binning A. Transcutaneous carbon dioxide levels and oxygen saturation following caesarean section

- performed under spinal anaesthesia with intrathecal opioids. *Int J Obstet Anesth.* 2013;22(3):217-22.
194. Sayyid S, Jabbour D, Baraka A. Hypothermia and excessive sweating following intrathecal morphine in a parturient undergoing cesarean delivery. *Reg Anesth Pain Med.* 2003;28(2):140-3.
195. Pingarrón I, Bartol R, Vaquero LM, Sánchez Montero F, Muriel C. Hipoacusia en un paciente tras administración de morfina intratecal. *Rev Soc Esp Dolor.* 2014;21(2):89-91.

8 ANEXOS

8.1 ANEXO I. Ficha técnica de fármacos

Ficha técnica bupivacaína hiperbárica Braun.



FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bupivacaína Hiperbárica B. Braun 5 mg / ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de solución contiene 5 mg de bupivacaína hidrocloreuro

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

Solución acuosa transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Anestesia subaracnoidea indicada en intervenciones de las extremidades inferiores y el perineo; intervenciones en el abdomen inferior; parto vaginal normal y cesárea; y cirugía reconstructiva de las extremidades inferiores.

4.2 Posología y forma de administración

La dosificación del hidrocloreuro de bupivacaína varía según la técnica anestésica, área a anestesiarse, vascularidad de los tejidos, número de segmentos neuronales a ser bloqueados, grado de anestesia y relajación muscular requerida, y condición física del paciente. Se debe utilizar siempre la dosis más pequeña y la concentración más baja requerida para producir la anestesia deseada.

Las dosis usuales, que se relacionan más adelante, deben reducirse cuando se trata de niños, ancianos, pacientes debilitados y pacientes con enfermedades hepáticas o renales. En el caso de niños de edad inferior a 12 años, la bupivacaína deberá utilizarse con precaución.

En términos generales, puede decirse que es suficiente una dosis de 10 mg por acto quirúrgico, pero determinados pacientes y procedimientos especiales pueden requerir más o menos fármaco.

A continuación se relacionan las dosis usuales:

Tipo de anestesia	mg	ml
Intervenciones en extremidades inferiores y perineo	7,5 – 10	1,5 - 2
Intervenciones en abdomen inferior. Urología	12	2,4
Parto vaginal normal	6	1,2
Cesárea	7,5 – 10	1,5 - 2
Ortopedia y Traumatología	15	3

4.3 Contraindicaciones

Las soluciones de hidrocloreuro de bupivacaína están contraindicadas en los siguientes casos:



- hipersensibilidad a los anestésicos locales tipo amida
- disfunción cardiovascular, sobre todo bloqueo cardíaco o shock
- antecedentes de hipertermia maligna
- dolor de espalda crónico
- enfermedad del SNC preexistente atribuible a infección, tumores u otras causas
- defectos de la coagulación inducida por el tratamiento con anticoagulantes o alteraciones hematológicas
- dolor de cabeza preexistente, sobre todo si existe historial de migraña
- líquido cefalorraquídeo hemorrágico
- hipertensión o hipotensión
- parestesias persistentes
- deformaciones o características espinales que pueden interferir con la administración y/o eficacia del anestésico

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias:

Se deben tener en cuenta las contraindicaciones generales y específicas para los distintos métodos de anestesia local y regional.

Utilizar con precaución cada vez que una patología (estado de shock, insuficiencia cardíaca) o una terapéutica concomitante (betabloqueantes) disminuyen el débito sanguíneo hepático.

Tener prudencia con las dosis en casos de hipoxia, hipercaliemia, o acidosis, que aumentan el riesgo de toxicidad cardíaca de bupivacaína, así como en niños menores de 12 años y en ancianos.

Precauciones de empleo:

Es fundamental tener cuenta:

1. Elegir la dosis tan baja como sea posible
2. Utilizar una aguja de la dimensión apropiada
3. Inyectar lentamente con varias aspiraciones en dos planos (rotar la aguja 180°)
4. No inyectar regiones infectadas
5. Controlar la presión sanguínea con dosis elevadas
6. Premedicación con benzodiacepinas a dosis moderadas.

Nota

No dejar nunca agujas en recipientes abiertos.

Antes de la administración de un anestésico local, se debería tener cuidado para asegurar que se dispone del equipo necesario para la reanimación: fuente de oxígeno y material para practicar aspiración, intubación traqueal y ventilación asistida.

Es esencial practicar una inyección test del 5 al 10% de la dosis.

Debería mantenerse el contacto verbal con el paciente y controlar los signos cardiovasculares. La administración debe ser discontinuada inmediatamente si se producen ligeros síntomas tóxicos.



4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración de heparina, antiinflamatorios esteroideos (AINES) y substitutos plasmáticos, en particular dextranos, pueden aumentar la tendencia a hemorragias por inyección de anestésicos locales.

Asimismo, puede ser necesario controles del estado de coagulación de los pacientes después de la medicación múltiple con AINES.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Durante las primeras etapas del embarazo, la Bupivacaína Hiperbárica B. Braun 5 mg/ml sólo debería ser administrada después de la consideración estricta de las indicaciones. Cuando se lleve a cabo la anestesia raquídea en el parto normal o por cesárea deben administrarse las dosis indicadas para este tipo de pacientes.

No se conoce con exactitud la distribución de la bupivacaína en la leche materna, aunque no se han documentado problemas en humanos a este respecto. Por ello, se deberá usar con precaución en madres lactantes.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

En función de la dosis y el lugar de administración, los anestésicos locales pueden afectar la función mental y alterar temporalmente la locomoción y la coordinación. Cuando se administre este medicamento el médico debe valorar en cada caso particular si la capacidad de reacción está comprometida y si el paciente puede conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

A las dosis recomendadas y con los procedimientos anestésicos adecuados no se han observado efectos secundarios importantes.

No se han descrito metahemoglobinemias y las reacciones alérgicas son muy raras.

Los efectos secundarios en raquianestesia por sobredosis o dificultades en la técnica anestésica pueden originar dolor de espalda o dolor de cabeza, incontinencia fecal y/o urinaria, hipotensión, parestesia y parálisis de las extremidades inferiores, problemas respiratorios y ritmo cardíaco lento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Síntomas y signos

Al igual que con los otros anestésicos locales, debido a una excesiva dosificación, una rápida absorción o una inyección intravascular accidental pueden presentarse síntomas de intoxicación que pueden manifestarse:



- Sobre el SNC:
Caracterizados por anestesia de la lengua, pérdida de conciencia ligera, desvanecimiento, visión borrosa, cefalea, temblores seguidos por somnolencia, convulsiones e inconsciencia.
- Sobre el aparato respiratorio:
Taquipnea, seguida de apnea.
- Sobre el aparato circulatorio:
Depresión del inotropismo, hipotensión arterial. A dosis elevadas vasodilatación, colapso, alteraciones de la conducción, bradicardia, bloqueo auriculoventricular, extrasístoles ventriculares, taquicardia y fibrilación ventricular, paro cardíaco.

Tratamiento de emergencia y antídotos

Si se producen efectos tóxicos, la primera medida es cesar la administración del anestésico local.

El subsiguiente tratamiento consiste en parar las convulsiones y asegurar la respiración adecuada con oxígeno, si es necesario por respiración asistida. Si se producen convulsiones pueden tratarse con 5 - 10 mg de diazepam.

Si existe hipotensión debe administrarse intravenosamente un vasopresor, preferentemente uno de actividad inotrópica, por ejemplo 15 - 30 mg de efedrina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Anestésicos locales: amidas
Código ATC: N01BB 51

La bupivacaína es un anestésico local tipo amida.

La bupivacaína es un anestésico local de larga duración, que ejerce un marcado bloqueo de las fibras nerviosas sensoriales y simpáticas. Las fibras motoras son bloqueadas en menor grado.

La bupivacaína reduce la permeabilidad de la membrana a los cationes. Esto lleva a una reducción dependiente de la dosis de la excitabilidad de las fibras nerviosas, ya que hay una reducción en el flujo rápido de sodio necesario para la generación de un potencial de acción.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La bupivacaína administrada localmente difunde bien a través de membranas y tejido conectivo, aunque la extensión de la absorción está influenciada por el lugar de administración, técnica anestésica y vascularidad del lugar de administración. Teniendo en cuenta también estos factores, el tiempo en obtenerse las concentraciones plasmáticas máximas es de 10 a 30 minutos.

La bupivacaína se une en un 95% a las proteínas plasmáticas y presenta una semivida de 1,5 a 5,5 horas.



La bupivacaína libre en plasma cruza la placenta por difusión. Ya que el porcentaje de bupivacaína libre en plasma es bajo, la relación feto/madre de la sustancia está entre 0,2 - 0,4.

La principal vía metabólica es la hepática, fundamentalmente por conjugación con ácido glucurónico o transformándose en 2,6-pipecoloxi-lidina. Solamente un 6% se excreta por vía renal de forma inalterada.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda:

El estudio sobre la toxicidad aguda de bupivacaína en animales de experimentación reveló una DL50 para el ratón (i.v.) de entre 7,3 mg/kg peso corporal y 10,4 mg/kg peso corporal. Los valores para ratas y conejos fueron de aproximadamente 5,5 mg/kg peso corporal. Por tanto, la distancia de la dosis terapéutica (2 mg/kg peso corporal) es relativamente pequeña. En humanos, a las concentraciones plasmáticas de 1,6 -2 mg/l se pueden producir efectos tóxicos leves; a las concentraciones de 2 -4 mg/l o superiores pueden aparecer convulsiones.

Toxicidad de dosis repetidas:

Las investigaciones de la toxicidad subcrónica en la administración local de bupivacaína a animales (ratas) revelaron atrofia de las fibras musculares. Sin embargo, se observó una regeneración completa de la contractilidad.

No se dispone de resultados de investigaciones sobre la toxicidad crónica. Este producto no está destinado a tratamientos continuos o de larga duración.

Carcinogenicidad

No se han llevado a cabo estudios del potencial cancerígeno a largo plazo, aunque la estructura química de la bupivacaína y su uso no induce a considerarla como producto de acción neoplásica.

Mutagenicidad:

No se dispone de resultados de estudios de mutagenicidad

Embriotoxicidad:

En animales de experimentación (rata y conejo) se han obtenido efectos embriotóxicos (reducción supervivencia fetal) a dosis que representaban 5-9 veces la dosis empleada en humanos. No se conoce, sin embargo, este efecto en el ser humano.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Glucosa, hidróxido de sodio (para ajuste de pH) y agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

La solución hiperbárica de hidrocloreto de bupivacaína no debe mezclarse con fármacos de pH alcalino, por el riesgo de precipitación de la base.

6.3 Periodo de validez

2 años.

**6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

El producto es suministrado en:

ampollas de vidrio de 2 ml

ampollas de vidrio de 10 ml

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Envases para un solo uso. Desechar cualquier contenido remanente no utilizado tras finalizar la administración.

Utilizar únicamente si la solución es clara en los envases intactos.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

B. Braun Medical, S.A.

Carretera de Terrassa, 121

08191 Rubí. Barcelona.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

61.555

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

15 de Diciembre de 1997

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2014

Ficha técnica morfina Serra.**FICHA TÉCNICA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Morfina SERRA 10 mg/ml solución inyectable
Morfina SERRA 20 mg/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**Morfina Serra 10 mg/ml solución inyectable**

Cada mililitro de solución inyectable contiene 10 mg de hidrocloreuro de morfina (equivalente a 8,9 mg de morfina base).

Excipiente con efecto conocido:

Cada mililitro de solución inyectable contiene 3,15 mg (< 1 mmol) de sodio (como cloruro de sodio).

Morfina Serra 20 mg/ml solución inyectable

Cada mililitro de solución inyectable contiene 20 mg de hidrocloreuro de morfina equivalente a 17,8 mg de morfina base.

Excipiente con efecto conocido:

Cada mililitro de solución inyectable contiene 2,28 mg (< 1 mmol) de sodio (como cloruro de sodio).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable) (pH = 3,2 – 3,8).
Solución transparente, limpia, estéril, libre de precipitados.

4. DATOS CLÍNICOS**4.1 Indicaciones terapéuticas**

Está indicado en:

- Tratamiento de dolor intenso.
- Tratamiento de dolor asociado a infarto de miocardio
- La morfina es el medicamento de elección en el tratamiento de insomnio producido por dolor intenso.

4.2 Posología y forma de administraciónPosología:

Vía de administración subcutánea o intramuscular:

- Adultos: dolor: 5 - 20 mg cada 4 horas, generalmente 10 mg de manera inicial, según necesidades y respuesta del paciente.

Vía intravenosa:

- Adultos: dolor asociado a infarto: 2-15 mg pudiendo administrarse dosis en aumento (1-3 mg) hasta cada 5 minutos. En administración intravenosa continua (mediante perfusión), el ritmo inicial recomendado en adultos es de 0,8-10 mg/h ajustándolo posteriormente en función de



la respuesta a un máximo de 80 mg/h. En casos de dolor especialmente intenso se han utilizado velocidades de infusión intravenosa hasta 440 mg/h.

Vía epidural:

- Adultos: 5 mg. En caso necesario, administrar al cabo de una hora dosis adicionales de 1 ó 2 mg, sin superar la dosis total de 10 mg /24 horas.

Vía intratecal:

- Adultos: 0,2-1 mg/24 h.

Pacientes de edad avanzada y pacientes debilitados pueden precisar dosis inferiores a las correspondientes a los adultos.

En insuficiencia renal o hepática debe ajustarse la dosis al gradiente de incapacidad funcional del riñón o hígado.

4.3 Contraindicaciones

Morfina Serra está contraindicada en:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes con alergia a la morfina u otros opiáceos
- Pacientes en estados de shock
- Pacientes en estados de anoxia, especialmente en presencia de cianosis
- Pacientes con excesiva secreción bronquial y en el asma bronquial.
- Pacientes con depresión respiratoria o enfermedad respiratoria obstructiva grave.
- Pacientes tratados con inhibidores de la mono-amino-oxidasa o durante los 10 días siguientes a la suspensión de tal tratamiento.
- En caso de infección en el lugar de inyección y en pacientes con alteraciones graves de la coagulación, la administración por vía epidural o intratecal está contraindicada.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La inyección intravenosa rápida de los analgésicos opiáceos puede causar reacciones anafilactoideas, por lo que solo se efectuará por médicos con experiencia en esta administración y deberán haber disponibles un equipo para ventilación artificial y los medicamentos antagonistas de los opiáceos.

La administración epidural o intratecal sólo la debe realizar un médico con experiencia en dichas técnicas, y deberán haber disponibles un equipo para ventilación artificial y los medicamentos antagonistas de los opiáceos.

De manera adicional cuando se administra este medicamento por vía epidural e intratecal los pacientes deben ser monitorizados adecuadamente durante como mínimo 24h. ya que puede producirse depresión respiratoria.

Cuando se administra Morfina Serra por vía parenteral el paciente debe estar tumbado y deberá permanecer recostado para minimizar las reacciones adversas como hipotensión, mareo, aturdimiento, náuseas y vómitos.

Para la administración epidural o intratecal es preferible la inyección en la región lumbar, debido al aumento del riesgo de depresión respiratoria cuando se administra en la región torácica.

Si se administra morfina por vía epidural o intratecal durante el parto puede entrar con facilidad en la circulación fetal, pudiendo producir depresión respiratoria en el neonato, especialmente si es prematuro.



Antes de la administración epidural se debe comprobar la colocación correcta de la aguja o del catéter en el espacio epidural. Se puede realizar una aspiración para comprobar la presencia de líquido cefalorraquídeo o sangre que indicaría la colocación subdural o intravascular, respectivamente.

En pacientes con shock, la alteración de la perfusión puede evitar la absorción completa tras una administración intramuscular o subcutánea. La administración repetida puede dar lugar a una sobredosis debido a que se absorbe inesperadamente una cantidad excesiva cuando se recupera la circulación.

Precauciones

- Pacientes con enfermedades obstructivas respiratorias, asma crónico
- Enfermedades cardiovasculares, hipotensión y taquicardia.
- En pacientes que se encuentren bajo tratamiento con fármacos que deprimen el SNC.
- Adenoma de próstata, hipertrofia prostática o estenosis uretral: puede provocar retención urinaria.
- Disfunción de la vesícula biliar: puede producir contracción de la vesícula biliar.
- Enfermedad inflamatoria intestinal grave: puede aumentar el riesgo de megacolon tóxico, especialmente con dosis repetidas.
- Hipotiroidismo: aumento del riesgo de depresión respiratoria y de depresión prolongada del sistema nervioso central.
- Presión intracraneal elevada o lesión cerebral: eleva aún más la presión del líquido cefalorraquídeo. Puede producir sedación y cambios en las pupilas que pueden enmascarar el curso clínico de la lesión craneal.
- Se aconseja precaución al administrarlo en pacientes muy jóvenes, personas de edad avanzada, muy debilitados o con insuficiencia renal o hepática, que pueden ser más sensibles a los efectos de la morfina, especialmente la depresión respiratoria.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por ampolla, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

En insuficiencia renal o hepática debe ajustarse la dosis al gradiente de incapacidad funcional del riñón o hígado.

Uso en pacientes de edad avanzada: Debe tenerse especial cuidado en ancianos debido a su sensibilidad exagerada. Los ancianos son más susceptibles a los efectos analgésicos de los agonistas opiáceos mostrando unos niveles plasmáticos más elevados y una mayor duración de la acción analgésica.

En pacientes alcohólicos o con historial de drogodependencia: Debe tenerse especial cuidado debido a predisposición del paciente a la drogadicción.

Dependencia y tolerancia

La administración repetida de morfina puede producir dependencia y tolerancia, que se caracteriza por la necesidad de aumentar progresivamente la dosis, con dependencia psíquica y física. Existe tolerancia cruzada y dependencia cruzada entre opiáceos que actúan en los mismos receptores del dolor. La dependencia suele ocurrir después de 1-2 semanas de administrar dosis terapéuticas, aunque alguna dependencia puede presentarse a los 2 ó 3 días. La interrupción brusca de un tratamiento, en pacientes con dependencia física puede precipitar un síndrome de abstinencia.

También pueden presentarse síntomas de abstinencia después de la administración de un antagonista opiáceo (Naloxona o Naltrexona) o de un agonista/antagonista (pentazocina) a pacientes con dependencia a opiáceos.

Puede producirse una dependencia fisiológica que se hace evidente por el síndrome de abstinencia que tiene lugar si se discontinúa abruptamente un tratamiento. Sin tratamiento, la mayor parte de estos síntomas desaparecen en 5 a 14 días, aunque un síndrome de abstinencia secundario con irritabilidad, insomnio y dolores musculares puede mantenerse durante varios meses.

Dopaje



Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene hidrocloreto de morfina que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Algunos medicamentos, cuando se toman al mismo tiempo que Morfina Serra pueden afectar al mecanismo de acción de la morfina.

La administración conjunta de Morfina Serra con el alcohol etílico produce potenciación mutua de la toxicidad, con aumento de la depresión central.

Hay una serie de medicamentos con los que no se recomienda el uso de Morfina, a menos que sea estrictamente necesario ya que puede conllevar ciertos riesgos o trastornos y en caso de emplearlos conjuntamente debe reducirse la dosis de éstos y controlar estrictamente al paciente. Entre dichos medicamentos destacan:

- antiidiarreicos antiperistálticos que pueden aumentar el riesgo de estreñimiento severo, así como la depresión del SNC.
- antihipertensivos, especialmente los bloqueantes ganglionares o diuréticos y otros medicamentos que producen hipotensión.
- antimuscarínicos u otros medicamentos con esta acción que aumentan el riesgo de estreñimiento severo, lo que puede ocasionar íleon paralítico y/o retención urinaria.
- inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO) que al administrarlos junto con morfina se deben utilizar con precaución y en dosificación reducida.
- naltrexona, que precipita los síntomas de supresión en pacientes con dependencia física; éstos pueden aparecer a lo largo de 5 minutos después de administrar la naltrexona, persistir hasta 48 horas y ser difícilmente reversibles. Además, la naltrexona bloquea los efectos terapéuticos analgésicos. Aunque el uso de dosis aumentadas de morfina podrían superar el bloqueo de la naltrexona, no se deben utilizar ya que podrían dar lugar a un aumento y prolongación de la depresión respiratoria y colapso circulatorio.

Existe otro grupo de medicamentos que se caracteriza por aumentar los efectos de Morfina Serra. Por tanto, se deben ajustar las dosis de ambos en caso de administrarlos conjuntamente. Entre ellos cabe mencionar:

- medicamentos que producen depresión del SNC, ya que la administración simultánea puede ocasionar aumentos de los efectos sobre el SNC, depresión respiratoria e hipotensión. Además, el uso simultáneo puede aumentar el riesgo de habituación.
- bloqueantes neuromusculares y posiblemente medicamentos que tengan alguna actividad bloqueante neuromuscular, que debido a la suma de los efectos de depresión respiratoria del bloqueo neuromuscular y los efectos de depresión respiratoria central del analgésico, pueden aumentar o prolongarse la depresión (apnea) o parálisis respiratoria.
- analgésicos agonistas de los opiáceos, cuya administración conjunta puede causar efectos aditivos en la depresión del SNC, depresión respiratoria e hipotensión.
- pentazocina, nalbufina y butorfanol, que pueden dar lugar a reacciones adversas aditivas. Las dos primeras pueden además precipitar síntomas de supresión y antagonizar los efectos de analgesia y depresión del SNC.

Hay un grupo de medicamentos que disminuyen el efecto de Morfina Serra. Entre ellos se encuentran:



- buprenorfina, ya que compite en la unión a receptores μ . Aunque antagoniza los efectos de depresión respiratoria de dosis altas de morfina, puede hacer aparecer depresión respiratoria aditiva con dosis bajas de morfina.
 - naloxona, que antagoniza los efectos analgésicos, depresores del SNC y depresores respiratorios, pudiendo además precipitar síntomas de supresión en pacientes con dependencia física si no se titula para tratar la sobredosis de morfina.
- Sin embargo, a dosis intravasculares bajas, la naloxona disminuye la incidencia de reacciones adversas.

Morfina Serra puede alterar el valor de las siguientes determinaciones analíticas:

- Sangre: aumento (biológico) de creatina kinasa y prolactina.
- Reducción (biológica) de testosterona.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo: Se debe evaluar la relación riesgo-beneficio ya que la morfina atraviesa la placenta. El uso regular durante el embarazo puede producir dependencia física en el feto, lo que ocasiona síntomas de abstinencia en el neonato (tales como irritabilidad, convulsiones, llanto excesivo, reflejos hiperactivos, bostezos, estornudos, aumento de la tasa de respiración, temblores, hiperreflexia, fiebre, vómitos, incremento de las heces y diarrea). El uso de este medicamento sólo se acepta en caso de ausencia de alternativas más seguras.

Aunque no se han descrito efectos teratogénicos en humanos, no se han realizado estudios controlados.

Lactancia:

La morfina se excreta en la leche materna. Aunque no se han descrito problemas en humanos se desconoce los posibles efectos adversos sobre el lactante por lo que debe valorarse el balance beneficio-riesgo.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (p.ej. conducir un coche o utilizar máquinas), especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de la dosis, tras un cambio de formulación y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman Morfina Serra, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

4.8 Reacciones adversas

Los efectos adversos de la morfina son, en general, frecuentes y moderadamente importantes. En la mayor parte de los casos, los efectos adversos son una prolongación farmacológica y afectan principalmente al sistema nervioso central y a los aparatos digestivo y respiratorio.

La clasificación MedDRA de las frecuencias de la reacciones adversas es:

- Muy frecuente ($\geq 1/10$)
- Frecuente ($\geq 1/100$ a $<1/10$)
- Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$)
- Muy raras ($<1/10.000$, incluyendo notificaciones aisladas)

Las reacciones más características son:

TRASTORNOS GASTROINTESTINALES:



- muy frecuente: náuseas, vómitos, disfagia, estreñimiento.
- frecuente: diarrea, calambres abdominales.

TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO:

- frecuente: somnolencia, desorientación, sudoración, euforia; con tratamientos prolongados: tolerancia.
- poco frecuente: cefalea, agitación, temblor, convulsiones, alteraciones del humor (ansiedad, depresión), rigidez muscular, alucinaciones, insomnio.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y DE LA NUTRICIÓN:

- frecuente: sequedad de boca, alteraciones del gusto.

TRASTORNOS CARDÍACOS:

- frecuente: taquicardia, bradicardia, parada cardíaca, hipertensión, hipotensión, hipertensión intracraneal, colapso.

TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y MEDIASTÍNICOS:

- frecuente: espasmo de laringe, depresión respiratoria, apnea.

TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS:

- frecuente: retención urinaria.

TRASTORNOS DEL APARATO REPRODUCTOR Y DE LA MAMA:

- frecuente: reducción de la libido, impotencia.

TRASTORNOS OCULARES:

- frecuentes: visión borrosa, nistagmo, diplopia, miosis.

TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO:

- frecuente: edema, prurito, urticaria, erupciones exantemáticas, dermatitis de contacto.

TRASTORNOS GENERALES Y ALTERACIONES EN EL LUGAR DE ADMINISTRACIÓN

- frecuente: dolor en el punto de inyección.

LESIONES TRAUMÁTICAS, INTOXICACIONES Y COMPLICACIONES DE PROCEDIMIENTOS TERAPÉUTICOS

- poco frecuente: reacción anafiláctica después de la inyección iv.

La interrupción brusca de un tratamiento, en pacientes con dependencia física, puede precipitar un síndrome de abstinencia caracterizado por los siguientes síntomas en distinto grado de intensidad para cada individuo: bostezos, lagrimeo, rinorrea, sudoración, midriasis, temblor, carne de gallina, anorexia, inquietud, vómito, fiebre, hiperpnea, hipertensión arterial y diarrea.

La administración epidural o intratecal no elimina el riesgo de reacciones adversas graves. La depresión respiratoria se puede presentar poco después de la administración debido a la redistribución venosa directa hacia los centros respiratorios del sistema nervioso central. Además, puede producirse depresión respiratoria retardada hasta 24 horas después de la administración, posiblemente como resultado de la extensión rostral. Después de la administración epidural o intratecal de morfina frecuentemente se produce retención urinaria, especialmente en varones, que puede persistir de 10 a 20 horas después de la inyección, por lo que puede ser necesaria la cateterización. Además, con frecuencia se produce prurito generalizado dependiente de la dosis.

4.9 Sobredosis

La sobredosis se caracteriza por la depresión respiratoria con bradipnea, acompañada o no de depresión del sistema nervioso central.



El tratamiento recomendado para la sobredosis consiste en:

- Mantener una vía respiratoria e instaurar respiración controlada o asistida.
- Administrar naloxona (de 0,4 a 2 mg) en una dosis única, preferiblemente intravenosa. La inyección de naloxona se puede repetir a intervalos de dos a tres minutos. Dado que la duración del efecto de la naloxona es considerablemente menor que el de la morfina por vía epidural o intratecal, puede ser necesaria la administración repetida del antagonista. Se debe tener presente que la naloxona también puede antagonizar las acciones analgésicas de la morfina y que puede precipitar síntomas de abstinencia en pacientes con dependencia física.
- Administrar líquidos intravenosos y/o vasopresores, utilizando otras medidas de apoyo según las necesidades.
- Continuar con la monitorización del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo terapéutico: Analgésicos, opiáceos, alcaloides naturales del opio. Código ATC: N02AA01

Mecanismo de acción: La Morfina clorhidrato es un alcaloide fenantrénico que actúa directamente sobre el sistema nervioso central y órganos con musculatura lisa. Además de su acción analgésica, la morfina posee numerosas acciones farmacológicas adicionales (sedación, euforia, antitusígeno, miótico, depresor respiratorio, emético, antidiarreico, etc.).

Como analgésico, su acción sobre el sistema nervioso central es muy compleja, pues varía según la dosis y la especie animal. En el hombre su acción se traduce por analgesia y a menudo por narcosis.

La morfina actúa como agonista de receptores específicos situados en el cerebro, médula espinal y otros tejidos. Entre los diferentes tipos de receptores opiáceos, la morfina se une predominantemente a los receptores μ . Dichos receptores se distribuyen de forma discreta en el cerebro, encontrándose una alta densidad en la amígdala posterior, tálamo, hipotálamo, núcleo caudado, putamen y determinadas áreas corticales. También se encuentran en axones terminales de aferentes primarios de la sustancia gelatinosa de la médula espinal y en el núcleo espinal del nervio trigeminal.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Biodisponibilidad: 38 % (debido a que sufre un amplio metabolismo de primer paso).
 T máx: 30-60 minutos (IM) ; 50-90 minutos (SC), 20 minutos (IV)
 Comienzo de la acción: 10-30 minutos (IM, SC)
 Duración de la acción analgésica: 4-5 horas (IM, SC, IV), hasta 24 horas (epidural).
 Grado de unión a proteínas plasmáticas: 35 %
 Semivida de eliminación: 1.5-2h. en individuos sanos.

Tras su administración intravenosa la morfina tiene un volumen aparente de distribución que varía entre 1,0 y 4,7 litros/kg. La unión a proteínas plasmáticas es del 35%. El aclaramiento plasmático es de 0,9 - 1,2 l/kg/h.

Tras la inyección subcutánea o intramuscular la morfina es rápidamente absorbida por la circulación sistémica. Si bien el sitio primario de acción de la morfina es el SNC, sólo pequeñas cantidades atraviesan la barrera hematoencefálica.

Es metabolizada principalmente en el hígado donde se conjuga con ácido glucurónico dando lugar entre otros a: morfina-6-glucurónido (con actividad analgésica especialmente cuando la morfina se administra a dosis repetidas), normorfina y codeína.



La morfina inyectada en el espacio epidural es rápidamente absorbida hacia la circulación general, siendo las curvas concentración plasmática - tiempo semejantes a las obtenidas tras la administración intravenosa o intramuscular.

Aproximadamente el 4% de la dosis inyectada en el espacio epidural alcanza el líquido cefalorraquídeo.

La vía intratecal salva la barrera meníngea y, por lo tanto, dosis menores producen una analgesia equiparable a la obtenida por vía epidural. El volumen aparente de distribución de la morfina en el espacio intratecal es de 22 ± 8 ml. Aproximadamente un 15% de la de la morfina administrada a nivel lumbar mediante inyección subdural alcanza las estructuras superiores. Esta difusión ascendente no sólo determina la extensión de la analgesia, sino que condiciona la aparición de la mayoría de los efectos adversos producidos por la morfina administrada por esta vía.

La principal vía de eliminación es la orina, encontrándose un 10 % en las heces. Entre un 2 y un 12% puede eliminarse inalterada por la orina. La semivida de eliminación en sujetos sanos es de 1,5 - 2 horas.

En pacientes con insuficiencia renal o hepática debe ajustarse la dosis al gradiente de incapacidad funcional del riñón o hígado.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Las DL_{50} de morfina por vía i.v. en perro, rata y conejo son 175 mg/kg, 265 mg/kg y 135 mg/kg respectivamente.

La morfina administrada a ratas a una dosis de 35 mg/kg/día (35 veces la dosis habitual en humanos) no es teratogénica. Administrada a una dosis de 10 mg/kg/día (diez veces la dosis habitual en humanos) provoca un incremento en la mortalidad de las crías y un retraso del crecimiento.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Químicamente, es incompatible con álcalis, bromuros, yoduros, permanganato potásico, ácido tánico y astringentes vegetales, con sales de hierro, plomo, magnesio, plata, cobre y zinc.

6.3 Periodo de validez

5 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25° C.

No contiene ningún tipo de conservante, por lo que las ampollas abiertas y no utilizadas inmediatamente deberán rechazarse.

**6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Ampolla de vidrio Tipo I de 1 ml, cerradas CVS, texto serigrafiado, en vidrio ámbar neutro y provistas de un arillo autorrompible de color amarillo.

Presentaciones:

Envase con 1 ampolla de 1 ml con 10 mg/ml de hidrocloreto de morfina.

Envase con 1 ampolla de 1 ml con 20 mg/ml de hidrocloreto de morfina.

Envase con 10 ampollas de 1 ml con 10 mg/ml de hidrocloreto de morfina.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La administración debe llevarse a cabo inmediatamente después de la apertura de la ampolla.

La especialidad es estéril por autoclavado. No contiene ningún tipo de conservante, por lo que las ampollas abiertas y no utilizadas inmediatamente deberán rechazarse.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS SERRA PAMIES S.A.

Ctra. Castellvell, 24

43206 – REUS (Tarragona)

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Morfina SERRA 10 mg/ml solución inyectable. N° Registro: 37473

Morfina SERRA 20 mg/ml solución inyectable. N° Registro: 37472

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Febrero de 2006

8.2 ANEXO II. Cuaderno de recogida de datos



CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

“Evaluación de la eficacia analgésica de la adición de cloruro mórfico a una solución de anestésico local intradural a dosis bajas para la hemorroidectomía en comparación con dosis estándar de anestésico local. Ensayo clínico aleatorizado, simple ciego y con evaluación enmascarada por terceros”

Nº EudraCT: 2012-000110-11

Código de protocolo: HUPA-EC-01-2012

Versión: nº2, de 23 de abril de 2012

Promotor: Fundación para la investigación biomédica del HUPA

Investigador principal: Dr. Manuel Ruiz Castro – Sº Anestesiología y reanimación.
Dra. Marta San José Santos – Sº Anestesiología y reanimación

Centros participantes: Hospital Universitario Príncipe de Asturias
Hospital del Henares

HUPA-EC-01-2012
Versión nº 2, 23 abril 2012

Página 1 de 9



Hospital Universitario
Príncipe de Asturias

Comunidad de Madrid



Hospital Universitario
del Henares

Comunidad de Madrid



Datos de Inclusión

Fecha de inclusión:

Firma el consentimiento informado:

- ☐ Sí. Versión: Fecha: Hora:
- ☐ No

Comprobación de los criterios de inclusión: (marcar indica que el paciente CUMPLE)

- ☐ Pacientes que van a ser sometidos a hemorroidectomía
- ☐ Edad entre 18 y 64 años
- ☐ Ambos sexos
- ☐ ASA I a III
- ☐ Con indicación para bloqueo intradural
- ☐ Que otorguen el consentimiento informado

Comprobación de los criterios de exclusión: (marcar indica que se ha comprobado que el paciente NO está en esa situación)

- ☐ Pacientes con alergias a los medicamentos del estudio
- ☐ Pacientes con cualquier contraindicación para la realización de una técnica intradural (alteraciones de la coagulación, fiebre, hipertensión intracraneal, absceso en la zona de punción, etc.)
- ☐ Pacientes con alteraciones neurológicas previas
- ☐ Mujeres embarazadas
- ☐ Mujeres que podrían estar embarazadas y no tienen un test de embarazo negativo en el momento de la consulta de preanestesia.
- ☐ Mujeres en periodo de lactancia
- ☐ Pacientes sin capacidad para otorgar el consentimiento informado



Hospital Universitario
Príncipe de Asturias
Comunidad de Madrid



Hospital Universitario
del Henares
Comunidad de Madrid



Datos de Anestesia

Día cirugía:

Hora cirugía:

EVA inicio cirugía:

Tiempo de inicio del bloqueo sensitivo:

Tiempo de inicio del bloqueo motor:

Nivel de bloqueo alcanzado más alto:

Sedación:

- ☐ Sí. Medicación: Dosis:
☐ No

Incidencias:

Necesidad de infiltrar con anestésico local o reconvertir técnica anestésica:

- ☐ Sí. Explicar:
☐ No

EVA fin cirugía:

Bromaje salida de quirófano:



Hospital Universitario
Príncipe de Asturias
Comunidad de Madrid



Hospital Universitario
del Henares
Comunidad de Madrid



Datos de Quirófano

Código de medicación:

Se opera de urgencia:

☐ Sí

☐ No

Posición quirúrgica:

nº de paquetes hemorroidales intervenidos:

Duración cirugía:

Técnica quirúrgica:

Incidencias:



Hospital Universitario
Príncipe de Asturias
Comunidad de Madrid



Hospital Universitario
del Henares
Comunidad de Madrid



Datos en Reanimación

EVA ingreso en reanimación:

Bromage ingreso en reanimación:

Pauta analgésica administrada:

EVA a los 10 minutos:

EVA a los 30 minutos:

Necesidad de rescate:

☐ Sí. Fármacos:

Nº de rescates:

☐ No

Ineficacia de la técnica:

☐ Sí

☐ No

Tiempo de estancia en reanimación:

Bromage salida de reanimación:



Hospital Universitario
Príncipe de Asturias
Comunidad de Madrid



Hospital Universitario
del Henares
Comunidad de Madrid



Datos en planta de Hospitalización

Días de Hospitalización	EVA	Rescate (sí/no)	Fármaco y pauta	nº de rescates	Ineficacia de la técnica (sí/no)
1					
2					
3					

Incidencias:



Hospital Universitario
Príncipe de Asturias
Comunidad de Madrid



Hospital Universitario
del Henares
Comunidad de Madrid



Acontecimientos Adversos

Código de paciente:

	Fecha inicio	Hora de inicio	Fecha de fin	Hora de fin	Relacionado con la medicación en estudio (sí/no)
Prurito					
Retención urinaria					
NVPO					
Somnolencia-sedación					
Depresión respiratoria					
Bloqueo motor					

Incidencias:

8.3 ANEXO III. Hoja de consentimiento informado

FIBHPA	Protocolo de Ensayo Clínico: ADICIÓN DE CLORURO MÓRFICO A UNA SOLUCIÓN DE ANESTÉSICO LOCAL INTRADURAL	Nº Protocolo: HUPA-EC-01-2012
		Versión: 2.0
		Fecha: 23 abril 2012

ANEXO IV- Hoja de información al paciente

Título del estudio: Evaluación de la eficacia analgésica de la adición de cloruro mórfico a una solución de anestésico local intradural a dosis bajas para hemorroidectomía en comparación con dosis estándar de anestésico local. Ensayo clínico aleatorizado simple ciego y con evaluación enmascarada por terceros.

Nº Protocolo: HUPA-EC-01-2012

Promotor: Fundación de Investigación Biomédica del Hospital Príncipe de Asturias

Investigador Principal: Dr.

Servicio:

Centro:

Introducción

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Universitario Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares en el que le invitamos a participar.

Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda decidir libremente si quiere participar en este estudio. Para ello le rogamos que lea esta hoja informativa con atención, pudiendo consultar con las personas que considere oportuno y nosotros le aclaremos las dudas que pudieran surgir.

Participación voluntaria

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria, y que puede decidir no participar, o cambiar su decisión y retirar su consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico, ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

¿Por qué se realiza el estudio?

Usted va a ser intervenido quirúrgicamente por presentar hemorroides. Como se le ha informado, el dolor asociado a este tipo de cirugía es moderado a intenso y desde hace años se han realizado grandes esfuerzos para su control. En la práctica habitual se utiliza un anestésico local administrado en la médula espinal (a través de la columna). Este anestésico elimina el dolor durante la operación, pero su efecto sólo dura unas horas y además puede producir en algunos pacientes un bloqueo motor (un cierto grado de parálisis en las piernas) que es de carácter temporal, pero que resulta molesto para los pacientes. Para evitar esto último sería necesario administrar dosis de anestésico más bajas, pero entonces se corre el riesgo de que la analgesia no sea completa.

Una posible solución a este problema podría consistir en utilizar dosis bajas de anestésico pero complementándolas con una analgésico potente como el cloruro mórfico administrado también por vía espinal (columna vertebral) junto con el anestésico (en la misma

FIBHPA	Protocolo de Ensayo Clínico: ADICIÓN DE CLORURO MÓRFICO A UNA SOLUCIÓN DE ANESTÉSICO LOCAL INTRADURAL	Nº Protocolo: HUPA-EC-01-2012
		Versión: 2.0
		Fecha: 23 abril 2012

ANEXO IV- Hoja de información al paciente

Título del estudio: Evaluación de la eficacia analgésica de la adición de cloruro mórfico a una solución de anestésico local intradural a dosis bajas para hemorroidectomía en comparación con dosis estándar de anestésico local. Ensayo clínico aleatorizado simple ciego y con evaluación enmascarada por terceros.

Nº Protocolo: HUPA-EC-01-2012

Promotor: Fundación de Investigación Biomédica del Hospital Príncipe de Asturias

Investigador Principal: Dr.

Servicio:

Centro:

Introducción

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Universitario Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares en el que le invitamos a participar.

Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda decidir libremente si quiere participar en este estudio. Para ello le rogamos que lea esta hoja informativa con atención, pudiendo consultar con las personas que considere oportuno y nosotros le aclaremos las dudas que pudieran surgir.

Participación voluntaria

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria, y que puede decidir no participar, o cambiar su decisión y retirar su consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico, ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

¿Por qué se realiza el estudio?

Usted va a ser intervenido quirúrgicamente por presentar hemorroides. Como se le ha informado, el dolor asociado a este tipo de cirugía es moderado a intenso y desde hace años se han realizado grandes esfuerzos para su control. En la práctica habitual se utiliza un anestésico local administrado en la médula espinal (a través de la columna). Este anestésico elimina el dolor durante la operación, pero su efecto sólo dura unas horas y además puede producir en algunos pacientes un bloqueo motor (un cierto grado de parálisis en las piernas) que es de carácter temporal, pero que resulta molesto para los pacientes. Para evitar esto último sería necesario administrar dosis de anestésico más bajas, pero entonces se corre el riesgo de que la analgesia no sea completa.

Una posible solución a este problema podría consistir en utilizar dosis bajas de anestésico pero complementándolas con una analgésico potente como el cloruro mórfico administrado también por vía espinal (columna vertebral) junto con el anestésico (en la misma

[Escriba texto]

FIBHPA	Protocolo de Ensayo Clínico: ADICIÓN DE CLORURO MÓRFICO A UNA SOLUCIÓN DE ANESTÉSICO LOCAL INTRADURAL	Nº Protocolo: HUPA-EC-01-2012
		Versión: 2.0
		Fecha: 23 abril 2012

¿Qué riesgos y/o molestias puedo sufrir por participar en el estudio?

La participación en esta investigación no implica ningún riesgo adicional al de la práctica clínica habitual. Los riesgos derivados de la práctica habitual se detallan en la hoja de información del procedimiento quirúrgico y anestésico que le entregará su médico antes de la intervención.

De todas formas, usted debe conocer que el investigador ha contratado una póliza de seguro que le proporcionará la compensación económica e indemnización en caso de menoscabo de su salud o de lesiones que pudieran producirse en relación con su participación en el estudio.

¿Cómo se protegen mis derechos como paciente?

Este estudio se realizará siguiendo las recomendaciones internacionales y de acuerdo con la legislación nacional.

El protocolo del estudio fue presentado para su evaluación al Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Universitario Príncipe de Asturias, cuya tarea es la de verificar el cumplimiento de las condiciones requeridas para su protección y el respeto de sus derechos. Dicho comité dio su dictamen favorable antes del inicio del estudio.

El promotor / investigador ha suscrito una póliza de seguro para este estudio en los términos establecidos en el artículo 8 del Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos y demás legislación sobre investigación biomédica.

¿Qué datos se van a recoger?

Se registrarán datos personales: edad, sexo, talla, y peso, así como datos clínicos (datos de la anestesia, del dolor percibido por el paciente y efectos adversos, en el caso de que los haya). Así mismo se registrará el tratamiento que requiere cada paciente.

¿Cómo se tratarán mis datos y cómo se preservará la confidencialidad?

Todos sus datos se tratarán confidencialmente por personas relacionadas con el investigador y obligadas por el deber de secreto profesional, y serán custodiados bajo la responsabilidad del Centro. También podrían tener acceso a sus datos las autoridades sanitarias y algún miembro designado del Comité de Ética de Investigación Clínica que supervisa el estudio, si así lo solicitaran. Estos controles se realizan para garantizar que se han respetado los derechos de los pacientes.

No se guardará su nombre y apellidos junto con la información registrada. En su lugar se utilizará un código y solamente el investigador principal podrá relacionar su nombre con el código. El responsable del registro es el Dr...., investigador principal del estudio.

FIBHPA	Protocolo de Ensayo Clínico: ADICIÓN DE CLORURO MÓRFICO A UNA SOLUCIÓN DE ANESTÉSICO LOCAL INTRADURAL	Nº Protocolo: HUPA-EC-01-2012
		Versión: 2.0
		Fecha: 23 abril 2012

De acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal, debe saber que tiene derecho acceder a los datos que de usted se guarden, también tiene derecho a oponerse a que se recojan todos o parte de los datos que se piden, a rectificarlos y a cancelarlos, sin tener que dar ninguna explicación.

El investigador se compromete a la publicación científica de los resultados obtenidos. Cuando se publiquen no se revelará en ningún caso su identidad, manteniéndose en todo momento la confidencialidad de los datos obtenidos.

¿Con quién puedo contactar en caso de duda?

Los siguientes investigadores del Servicio deserán los responsables del ensayo y de informar y contestar a sus dudas y preguntas:

Dr. Dr

Teléfono de contacto :

FIBHPA	Protocolo de Ensayo Clínico: ADICIÓN DE CLORURO MÓRFICO A UNA SOLUCIÓN DE ANESTÉSICO LOCAL INTRADURAL	Nº Protocolo: HUPA-EC-01-2012
		Versión: 2.0 Fecha: 23 abril 2012

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Estudio: Evaluación de la eficacia analgésica de la adición de cloruro mórfico a una solución de anestésico local intradural a dosis bajas para hemorroidectomía en comparación con dosis estándar de anestésico local. Ensayo clínico aleatorizado simple ciego y con evaluación enmascarada por terceros.

Investigador Principal: Dr.

Servicio:

Centro:

Yo, (Nombre y apellidos),

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He comprendido en qué consiste el estudio y mi participación.

He hablado con el doctor (Nombre del investigador).

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º cuando quiera,

2º sin tener que dar explicaciones y

3º sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio:

Fecha:


firma del Participante

Fecha:

firma del Investigador

ANEXO IV. Registros del estudio.

Registro EudraCT



EU Clinical Trials Register

Help

[Home & Search](#)
[Joining a trial](#)
[Contacts](#)
[About](#)

Clinical trials for 2012-000110-11

The European Union Clinical Trials Register allows you to search for protocol and results information on:

- interventional clinical trials that are conducted in the European Union (EU) and the European Economic Area (EEA);
- clinical trials conducted outside the EU / EEA that are linked to European paediatric-medicine development.

Learn [more about the EU Clinical Trials Register](#) including the source of the information and the legal basis.

The EU Clinical Trials Register currently displays **29721** clinical trials with a EudraCT protocol, of which **4543** are clinical trials conducted with subjects less than 18 years old. The register also displays information on **18700** older paediatric trials (in scope of Article 45 of the Paediatric Regulation (EC) No 1901/2006).

Examples: Cancer AND drug name. Pneumonia AND sponsor name.

[How to search \[pdf\]](#)

Advanced Search: [Search tools](#)

Trials with a EudraCT protocol (1)

Paediatric studies in scope of Art45 of the Paediatric Regulation (0)

1 result(s) found for: 2012-000110-11. Displaying page 1 of 1.

EudraCT Number: 2012-000110-11	Sponsor Protocol Number: HUPA-EC-01-2012	Start Date*: 2012-05-07
Sponsor Name: Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario Príncipe de Asturias		
Full Title: Evaluation of the analgesic efficacy of morphine chloride added to a solution of spinal low dose of local anesthetic as compared to standard doses of spinal local anesthetic alone in patients under...		
Medical condition: The combined use with local anesthetics may allow for a reduction in the dose of the latter, without impairment of intraoperative anesthesia, improving the early mobility of patients and minimizin...		
Disease:	Version SOC Term	Classification Term Code
	14.1 10042613 - Surgical and medical procedures	10036236 Postoperative LLT pain relief
Population Age: Adults	Gender: Male, Female	
Trial protocol: ES (Ongoing)		
Trial results: (No results available)		

Download Options:

Number of Trials to download:


Download Content:

Download Format:


Note, where multi-state trials are shown in search results, selecting "Full Trial details" will download full information for each of the member states/countries involved in the trial.

EU Clinical Trials Register Service Desk: <https://servicedesk.ema.europa.eu>

European Medicines Agency © 1995-2017 | 30 Churchill Place, Canary Wharf, London E14 5EU



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
 SCIENCE MEDICINES HEALTH



HMA
 Board of Medicines Agencies

Registro ClinicalTrials.gov

ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

[Try our beta test site](#)

Trial record **1 of 1** for: 2012-000110-11

[Previous Study](#) | [Return to List](#) | [Next Study](#)

Safety and Efficacy of the Addition of Morphine Chloride to a Low Dose of Bupivacaine as Intradural Anaesthetic for the Removal Surgery of the Hemorrhoids

This study has been completed.

Sponsor:

Fundacion para la Investigacion Biomedica del Hospital Universitario Principe de Asturias

Collaborators:

Spanish Agency of Medicines
Spanish Health Ministry

Information provided by (Responsible Party):

Fundacion para la Investigacion Biomedica del Hospital Universitario Principe de Asturias

ClinicalTrials.gov Identifier:
NCT02046772

First received: January 22, 2014

Last updated: July 15, 2016

Last verified: August 2014

[History of Changes](#)

[Full Text View](#)

[Tabular View](#)

[Study Results](#)

[Disclaimer](#)

[How to Read a Study Record](#)

Purpose

A single blind, randomized, with blinded evaluation by third parties clinical trial is carried out to assess the analgesic efficacy of the addition of morphine chloride to a low dose solution of spinal local anaesthetic compared to a standard dose spinal anaesthetic in the haemorrhoid surgery.

The objective of this clinical trial is to assess if the experimental treatment is as efficacy as the standard treatment in the anesthetic and analgesic effects with less side effects, greater and earlier mobility after surgery and shortened the hospitalization.

Condition	Intervention	Phase
Surgical Remove of Hemorrhoids	Drug: Bupivacaine low dose Drug: Bupivacaine standard dose Drug: Morphine Chloride	Phase 4

Study Type: Interventional

Study Design: Allocation: Randomized

Intervention Model: Parallel Assignment

Masking: Single Blind (Subject)

Primary Purpose: Treatment

Official Title: Assessment of the Analgesic Efficacy of Morphine Chloride in Addition to a Low Dose Solution of Spinal Anaesthetic in Hemorrhoidectomy Compared to a Standard Dose of Spinal Local Anaesthetic. Simple Blind, Randomized, With Blinded Evaluation by Third Parties Clinical Trial.

Resource links provided by NLM:

MedlinePlus related topics: [Anesthesia](#) [Hemorrhoids](#)

Drug Information available for: [Morphine sulfate](#) [Chlorine](#) [Bupivacaine hydrochloride](#) [Bupivacaine](#)

[U.S. FDA Resources](#)

Further study details as provided by Fundacion para la Investigacion Biomedica del Hospital Universitario Principe de Asturias:

Primary Outcome Measures:

- Measurement of Time to Start the Anaesthetic Effect [Time Frame: First 20 minutes between administration and beginning of surgery]
To compare whether the addition of morphine chloride to a low dose intradural solution of the local anaesthetic bupivacaine is as effective as an administration of a single dose of bupivacaine.
- Measurement of the Analgesic Effect After Surgery by VAS From 0 to 10, Where 0 is no Pain and 10 is the Worst Pain Imaginable.
[Time Frame: Up to 72 hours from the end of the surgery in the hospital stay and during the next 7 days at home, after discharge]

To compare whether the addition of morphine chloride to a low dose solution of bupivacaine and improves the analgesic treatment than a single administration of bupivacaine.

Secondary Outcome Measures:

- Greater and Earlier Mobilization Measured by Bromage Scale. [Time Frame: During the first 24 hours after surgery and at the entry and exit of the resuscitation unit]
To assess whether the administration of morphine chloride in addition to a low dose solution of local intradural anaesthetic (bupivacaine) improves the mobilization of the patients after surgery more than the single intradural administration of bupivacaine. Total Score in the Bromage Scale goes from 1 to 5, where: 1: complete motor blocking - 2: capable to move the feet - 3: moves the feet and bends the knee - 4: raise the leg straight more or less than 30 degrees but no against resistance - 5: raise the leg straight more than 30 degrees against resistance (no motor blocking)
- Number of Adverse Events [Time Frame: Up to 72 hours from the intervention and the hospitalary stay and during the next 7 days after discharge]
To assess if the experimental treatment causes less, equal or more adverse events than the comparator treatment.
- Time of Hospitalization [Time Frame: Up to 72 hours after the intervention]
To see if the hospitalization time is shortened or not by the experimental treatment.

Enrollment: 63
Study Start Date: March 2012
Study Completion Date: March 2014
Primary Completion Date: March 2014 (Final data collection date for primary outcome measure)

Arms	Assigned Interventions
Experimental: Bupivacaine + Morphine Chloride People in this arm will receive treatment with morphine chloride in addition to a low dose solution of the local intradural anaesthetic bupivacaine.	Drug: Bupivacaine low dose A dose of morphine chloride added to a low dose solution of bupivacaine administered intradural Drug: Morphine Chloride A dose of morphine chloride added to a low dose solution of bupivacaine administered intradural
Active Comparator: Bupivacaine standard dose People in this arm will receive treatment with the standard dose of the local intradural anaesthetic bupivacaine	Drug: Bupivacaine standard dose Single intradural standard dose of bupivacaine

 [Show Detailed Description](#)

► Eligibility

Ages Eligible for Study: 18 Years to 64 Years (Adult)
Sexes Eligible for Study: All
Accepts Healthy Volunteers: No

Criteria

Inclusion Criteria:

- Patients undergoing hemorrhoidectomy.
- Age between 18 and 64.
- Both gender
- ASA I to III.
- With indication for spinal block.
- People capable to grant the informed consent.

Exclusion Criteria:

- Patients with allergies to the study drugs.
- Patients with any contraindication for performing a spinal technique (coagulation disorders, fever, intracranial hypertension, abscess in the puncture site, etc..).
- Patients with previous neurological disorders.
- Pregnant women.
- Women who may be pregnant and do not have a negative pregnancy test.
- Breastfeeding women.
- Patients with incapable to give informed consent.

► Contacts and Locations

Choosing to participate in a study is an important personal decision. Talk with your doctor and family members or friends about deciding to join a study. To learn more about this study, you or your doctor may contact the study research staff using the Contacts provided below. For general information, see [Learn About Clinical Studies](#).

Please refer to this study by its ClinicalTrials.gov identifier: NCT02046772

Locations

Spain

Hospital Universitario Principe de Asturias
Alcala de Henares, Madrid, Spain, 28805

Hospital del Henares
Coslada, Madrid, Spain, 28822

Sponsors and Collaborators

Fundacion para la Investigacion Biomedica del Hospital Universitario Principe de Asturias

Spanish Agency of Medicines

Spanish Health Ministry

Investigators

Principal Investigator: Manuel Ruiz Castro, MD, PhD Hospital Universitario Principe de Asturias

► More Information

Responsible Party: Fundacion para la Investigacion Biomedica del Hospital Universitario Principe de Asturias
ClinicalTrials.gov Identifier: [NCT02046772](#) [History of Changes](#)
Other Study ID Numbers: HUPA-EC-01-2012 **2012-000110-11**
Study First Received: January 22, 2014
Results First Received: August 5, 2014
Last Updated: July 15, 2016

Keywords provided by Fundacion para la Investigacion Biomedica del Hospital Universitario Principe de Asturias:

hemorrhoidectomy
analgesia
anaesthetic
bupivacaine
morphine chloride

Additional relevant MeSH terms:

Hemorrhoids
Rectal Diseases
Intestinal Diseases
Gastrointestinal Diseases
Digestive System Diseases
Vascular Diseases
Cardiovascular Diseases
Pharmaceutical Solutions
Bupivacaine
Anesthetics

Morphine
Anesthetics, Local
Central Nervous System Depressants
Physiological Effects of Drugs
Sensory System Agents
Peripheral Nervous System Agents
Analgesics, Opioid
Narcotics
Analgesics

ClinicalTrials.gov processed this record on February 13, 2017

8.4 ANEXO V. Resolución Ministerial Convocatoria Investigación Clínica Independiente



MINISTERIO DE
SANIDAD,
SERVICIOS
SOCIALES E
IGUALDAD

Secretaría General de Sanidad

RESOLUCIÓN DEL MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD POR LA QUE SE APRUEBA LA RELACIÓN DEFINITIVA DE RESULTADOS DE LA CONVOCATORIA DE 2011, DE LA ORDEN MINISTERIAL SPI/2885/2011, DE 20 DE OCTUBRE, POR LA QUE SE APRUEBA LA CONVOCATORIA DE CONCESIÓN DE AYUDAS PARA EL FOMENTO DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA INDEPENDIENTE

De acuerdo con lo establecido en el artículo 6 de la Orden Ministerial del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad Orden SPI/2885/2011, de 20 de octubre, por la que se aprueba la convocatoria correspondiente al año 2011 de concesión de ayudas para el fomento de la investigación clínica independiente, a la vista del expediente y el informe emitido por la Comisión Científico-Técnico y la Comisión de Selección constituida al efecto y examinadas las alegaciones presentadas por los interesados y una vez elevada la propuesta definitiva de resolución por el órgano instructor, esta Dirección General

RESUELVE

Primero.- Conceder las ayudas establecidas en la Orden SPI/2885/2011 por la que se establece la convocatoria de concesión de ayudas para el fomento de la investigación clínica independiente

Segundo.- Aprobar la relación definitiva de proyectos de investigación financiados de acuerdo con los criterios establecidos en el artículo octavo de la convocatoria que figuran en el anexo I de esta resolución

Tercero.- Establecer que el plazo de ejecución de los proyectos comprenderá desde el 1 de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2012. Establecer asimismo que el plazo de presentación de las memorias anuales de seguimiento de estos proyectos no será superior a seis meses desde la finalización del proyecto. Las memorias finales científicas y económicas se presentarán a la Dirección General de Farmacia y productos Sanitarios, C/ Paseo del prado 18-20, 28014 Madrid.

Cuarto.- Aprobar la relación definitiva de proyectos de investigación no financiados de acuerdo con los criterios establecidos en el artículo octavo de la convocatoria que figuran en el anexo II de esta resolución. En el caso de los proyectos no financiados en aras de preservar datos de carácter confidencial de los proyectos, y conforme a lo establecido en el artículo 61 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, se establece que los interesados podrán consultar los motivos de dicha denegación mediante el procedimiento previsto en el mencionado artículo (Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios).



**MINISTERIO DE
SANIDAD,
SERVICIOS
SOCIALES E
IGUALDAD**

Secretaría General de Sanidad

Quinto.- Disponer que los resultados sean notificados a los interesados a través de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios y que sean hechos públicos en el tablón de anuncio del Ministerio de Sanidad y Política Social, Paseo del Prado 18-20, Madrid 28014. Asimismo podrán consultarse en la dirección <http://www.msps.es/ayudasFarmacia>.

Sexto.- Esta resolución pone fin a la vía administrativa y contra las mismas podrá interponerse, con carácter potestativo, recurso de reposición ante el mismo órgano que la dictó en los plazos y de conformidad con lo establecido en artículos 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común o bien recurso contencioso-administrativo, en los términos de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la jurisdicción contencioso-administrativa.

Madrid, 27 DIC 2011

O.M. SAS/3547/2009

EL SECRETARIO GENERAL DE SANIDAD

Fdo. Alfonso Jiménez Palacios

INTERVENIDO
Acuerdo Consejo de Ministros
de fecha 30 de Mayo de 2008

Madrid,

EL INTERVENIOR-DELEGADO,

LISTADO DE PROYECTOS FINANCIADOS

EC11-024	Trasplante de progenitores hematopoyéticos de donante familiar haploidéntico con infusión de linfocitos del donante tras alo-deplección selectiva "in vitro", en pacientes pediátricos con hemopatías malignas de alto riesgo	Fundación para la investigación biomédica Hospital Universitario Niño Jesús	282.000 €
EC11-025	Mutaciones en el subdominio "connection" de la retrotranscriptasa del VIH-1 y su papel en la resistencia a inhibidores no análogos a nucleósido	Agencia estatal CSIC	78.552 €
EC11-026	La aplicación intrarticular de plasma rico en factores de crecimiento en pacientes con osteoartritis de rodilla mejora de la calidad de vida y capacidad funcional en comparación con el tratamiento convencional de viscosuplementación	Fundación para la Investigación del Hospital Universitario Príncipe de Asturias	75.684 €
EC11-027	Evaluación de la eficacia analgésica de la adición de cloruro mórfico a una solución de anestésico local intradural a dosis bajas para hemorroidectomía en comparación con dosis estándar de anestésico local. Ensayo clínico aleatorizado simple ciego y con evaluación enmascarada por terceros.	Fundación para la Investigación del Hospital Universitario Príncipe de Asturias	20.910 €
EC11-030	Aplicación de células madre mesenquimales y plasma rico en plaquetas en el tratamiento de las heridas del paciente gran quemado	Fundación para la Investigación Biomédica Hospital Universitario de Getafe	91.341 €
EC11-036	Células Natural Killer autólogas activadas y expandidas para el tratamiento del Mieloma Múltiple	Fundación para la Investigación Biomédica del hospital Universitario 42 de Getafe	130.000 €
EC11-039	Evaluación del efecto de los análogos de nucleósidos inhibidores de la RT sobre la hipermutación somática de los genes de las inmunoglobulinas. Implicaciones funcionales sobre la respuesta humoral	Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol	75.939 €
EC11-040	Efectividad y seguridad del ácido 5-aminolevulínico en pacientes intervenidos de glioma de alto grado en condiciones de uso habituales: estudio observacional, prospectivo, multicéntrico y nacional	Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol	50.000 €
EC11-041	Perfil de expresión de miARNs y su impacto pronóstico en linfomas no hodgkinianos de célula B agresivos asociados a la infección por el VIH	Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol	78.744 €

8.5 ANEXO VI. Publicaciones

En el momento de presentar esta Tesis estaba pendiente de publicación un artículo en la **Revista Minerva Anestesiologica**. A Journal on Anesthesiology, Resuscitation, Analgesia and Intensive Care.

Official Journal of the Italian Society of Anesthesiology, Analgesia, Resuscitation and Intensive Care



Publicación previa online.

Ruiz-Castro, Manuel; San José Santos, Marta; Rodríguez-Miguel, Antonio; de Abajo Iglesias, Francisco J. Intraspinal administration of morphine hydrochloride combined with low doses of bupivacaine in hemorrhoidectomy: a clinical randomised trial. Minerva Anestesiologica 2017 Mar 03 DOI: 10.23736/S0375-9393.17.11762-1

